

ACADEMIE de PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE

1974

THESE

N^o

98

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre NOCENT

né le 15 novembre 1943 à DAX (40)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.

DIABETE SUCRE

ET

ATROPHIE OPTIQUE PRIMITIVE

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ACADEMIE de PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE

1974

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre NOCENT

né le 15 novembre 1943 à DAX (40)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.

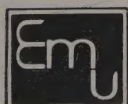
DIABETE SUCRE

ET

ATROPHIE OPTIQUE PRIMITIVE

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIVERSITE REINE DESCARTES
ACADEMIE de PARIS
FACULTE DE MEDICINE
NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE
1974

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE

(Obligatoire)

Pierre WOLFF

né le 18 novembre 1933 à DAX (40)

Ancien Externiste à l'Hôtel-Dieu de PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

DIABÈTE MELLÈRE

ATROPHIE OVAIRE PRIMITIVE

Président : M. GILBERT BUREY, Professeur

DITIONS MEDICALES

ET

UNIVERSITAIRES

40, rue Parrot - PARIS XIIIe

A la mémoire de ma Mère et de mon Père,
A mon épouse bien aimée et à l'enfant qu'elle porte,
A ma fille et à mon fils,
A tous mes parents et amis,

Je dédie ce travail.

A M. le Professeur Agrégé J. LUBETZKI
qui a inspiré cette thèse et m'a guidé.

A M. le Professeur H. LESTRADET
pour les conseils qu'il m'a donné.

A M. le Professeur GILBERT-DREYFUS titulaire de
la Chaire de Clinique endocrinologique qui a
bien voulu accepter la présidence de cette
thèse.

A mes Maîtres d'Externat MM. les Professeurs

R. MERLE D'AUBIGNE,

S. BLONDIN,

ETIENNE BERNARD,

R. EVEN,

M. PESTEL,

J. ANTONELLI,

R. MALLET,

et H. BRICAIRE,

avec ma reconnaissance pour leur
enseignement et leur bienveillance.

A nos Maîtres d'Exercices MM. les Professeurs

R. MERLE D'ARNAUD

S. BLOUIN

ETIENNE BERNARD

R. EVEN

M. PESTEL

J. ANTONELLI

R. MAILLET

et H. BRICAIRE



avec les Facultés de Droit et de Médecine

et les Facultés de Théologie et de Philosophie

INTRODUCTION

GENERALITES.

Jusqu'à ces dernières années le diabète sucré était considéré comme étant toujours l'expression clinique d'une insuffisance absolue ou relative de la sécrétion d'insuline et cette notion de base avait conduit à une construction physiopathologique cohérente du diabète comprenant plusieurs degrés :

— des formes graves, acido-cétosiques, liées à une insuffisance totale d'insuline ; ce sont ces formes que l'on a appelé diabète maigre, juvénile ou insulino-dépendant ;

— des formes de gravité moyenne, touchant surtout les adultes, particulièrement ceux dont le poids est supérieur à la moyenne, avec insuffisance langerhansienne partielle ; c'est le diabète gras, de la maturité ou encore non insulino-dépendant ;

— des formes frustes et même inapparentes révélées par des dosages biochimiques ,

— et des formes potentielles que des épreuves fonctionnelles permettaient de déceler.

Les techniques récentes de dosage de l'insulinémie (86 ; 114.) ont remis en question le problème de l'unicité et de l'origine pancréatique de la maladie en montrant :

— dans les diabètes juvéniles, comme on s'y attendait, un taux très bas d'insuline plasmatique,

— mais une insulinémie normale et même quelquefois élevée dans le diabète de l'adulte ce qui fut une surprise.

Quoi qu'il en soit l'aboutissant est dans les deux cas un trouble du métabolisme des glucides (le plus évident), des lipides et des protides. Quand cet état persiste pendant une période prolongée des altérations structurales et fonctionnelles apparaissent au niveau des yeux, des reins et d'autres organes. Ces altérations sont décrites sous le nom de complications dégénératives du diabète ou de manifestations chroniques du diabète.

En ce qui concerne les complications oculaires :

— l'atteinte de la rétine est connue depuis fort longtemps et apparaît particulièrement fréquente au cours du diabète ; il semble bien qu'un équilibre le plus parfait possible de la maladie diminue la fréquence de la rétinopathie et il est raisonnable dans ces conditions d'attribuer celle-ci aux perturbations métaboliques du diabète ;

— la cataracte du sujet jeune est considérée également comme une conséquence du syndrome métabolique diabétique.

Par contre l'atrophie optique primitive ne fait pas partie habituellement des complications attribuées au diabète.

Rappelons que le terme d'atrophie optique est un terme d'ophtalmoscopie nullement synonyme d'atrophie optique idiopathique ; il signifie seulement que les papilles sont pâles (atrophie optique) et que les bords papillaires sont inchangés (primitive) ; c'est une atrophie à bords nets, aucun remaniement n'est constaté au niveau de pourtour de la papille.

Au contraire l'atrophie optique secondaire succède à un oedème papillaire et les bords du disque sont flous, irréguliers, mal limités. Nous n'aurons en vue dans cette étude que les atrophies optiques primitives (AO I), les atrophies secondaires (AO II) n'ayant, de toute évidence,

aucun lien ou qu'un lien indirect avec le diabète.

HISTORIQUE.

Albrecht Von GRAEFFE (102.) a le premier décrit en 1858, sept ans après la découverte de l'ophtalmoscope par HELMELZ en 1851, le cas d'un jeune homme diabétique chez qui était apparu une importante baisse de l'acuité visuelle ; à l'examen ophtalmoscopique Von Graeffe remarqua une décoloration des deux papilles optiques.

Depuis cette époque le diabète sucré a été considéré comme une cause d'AO bien qu'il n'y ait eu que peu de cas authentiques rapportés.

Aussi Clifford ALLBUTT en 1871 écrivit que "l'atrophie optique doit-apparaître avec une fréquence suffisamment élevée chez les diabétiques pour pouvoir établir une relation de cause à effet, ce qui ne semble pas être le cas."

LEBER en 1875 affirmait n'avoir vu aucun cas d'association DS-AO.

Beaucoup de cas rapportés depuis lors semblaient plutôt liés à une névrite optique rétro-bulbaire alcoolotabagique coexistante.

GRAEFFE en 1927 n'hésitait pas à dire que l'AO n'avait aucun rapport avec le diabète.

WAITE et BEETHAM (104.) entreprennent en 1935 une large statistique et trouvent un pourcentage d'AO de 0,6% chez 2.002 diabétiques et de 0,4% dans un groupe contrôle de 457 sujets.

Cependant J. B. GREGG (50.) publie en 1935 le cas d'un garçon de 12 ans et de sa soeur de 15 ans qui présentaient un diabète sucré insulino-dépendant et une atrophie optique primitive bilatérale.

J. TYRER (99.) rapporte en 1943 le cas d'un malade de ce type présentant de plus un hypogonadisme.

D.E. de LAWTER (30.) décrit en 1949 l'association DS-AO - Diabète insipide.

R.E. TUNBRIDGE et R.G. PALEY (98.) notent en plus à propos de 2 cas en 1956 l'association à une surdité neurogène.

En France il faut insister sur la publication de P. BARJON, H. LESTRADET et R. LABAUGE en 1964 où trois cas typiques sont décrits (8 ; 9.)

Ainsi en 1971 Sir DUKE-ELDER (38.) écrivait dans son traité d'ophtalmologie : " l'apparition d'une atrophie optique au cours du diabète sucré est problématique. Beaucoup d'observateurs ne l'ont pas retrouvée avec une fréquence plus élevée dans de grandes séries de diabétiques et de sujets contrôles. Mais l'apparition d'une AO dans le diabète sucré juvénile comme une affection familiale peut-être significative."

POSITION du PROBLEME.

Nous avons relevé dans la littérature 89 cas d'association Diabète Suté - Atrophie Optique, tous concernant des sujets jeunes.

Dans le service de Monsieur le Professeur Agrégé LUBETZKI nous en avons retrouvé 4 cas chez des adultes.

Le but de ce travail est d'étudier les relations pouvant exister entre les cas publiés chez les jeunes diabétiques et ceux survenant chez l'adulte.

Est-ce la même entité pathologique ?

Y-a-t-il une relation de cause à effet entre le diabète sucré et l'atrophie optique ?

C'est ce que nous nous efforcerons de déterminer.

PLAN du TRAVAIL.

- Dans une première partie nous présenterons les

observations de quatre cas d'association DS-AO de l'adulte.

• Dans un deuxième chapitre nous effectuerons une revue de la littérature et nous essaierons de dresser, à partir des 89 cas d'association DS-AO du sujet jeune, les caractéristiques de ce qui semble bien être un syndrome original.

• Dans une dernière partie enfin nous confronterons nos observations à celles de la littérature et nous tenterons de tirer des conclusions.

°

° °



CHAPITRE I.

- . Observation n° 1
- . Observation n° 2
- . Observation n° 3
- . Observation n° 4

1. / OBSERVATION N° 1. Liliane B..., née le 13 Février 1929.

Il s'agit d'une jeune femme qui à l'âge de 28 ans développe un diabète sucré insulino-dépendant vraisemblablement dû à une pancréatite chronique calcifiante, à 41 ans une atrophie optique primitive bilatérale et à 42 ans un syndrome de Kimmelstiel-Wilson ; elle décédera à 44 ans d'insuffisance rénale sans grand signe de rétinopathie diabétique. Par ailleurs il existe une anémie qui demeurera inexpliquée malgré une exploration complète.

Il n'y a aucun antécédent familial de diabète ni de troubles visuels.

— LE DIABETE EST DECOUVERT EN 1957 (la malade ayant alors 28 ans) sur une symptomatologie clinique : polyphagie, polydipsie, amaigrissement.

Le poids est de 45 Kgs pour une taille de 1,57 m.

La malade est soumise d'emblée à une insulinothérapie.

(Insuline Novo Mixte Lente environ 30 unités par jour).

— EN 1959 LA MALADE FAIT UNE POUSSEE D'ACIDO-CETOS

Dès lors le diabète sera toujours instable, très difficile à équilibrer, oscillant entre l'hypoglycémie et la cétose.

— EN 1968 ET 1969 ELLE EST HOSPITALISEE A PLUSIEURS REPRISES POUR EQUILIBRATION à l'Hôpital Stell de Rueil-Malmaison.

On ne note au cours de ces multiples hospitalisations aucun retentissement oculaire, rénal ou cardio-vasculaire mais la malade est déprimée et il semble qu'elle boive plus que de raison des boissons alcoolisées ; elle reconnaît d'ailleurs qu'elle absorbe environ 2 litres de bière par jour mais l'ancienneté de l'intempérance n'est pas précisée.

D'autre part, en novembre 1969, Madame B... a un rejet de sang par la bouche et des métrorragies ; on constate une anémie mais les différentes explorations étiologiques restent négatives.

La dose d'insuline journalière se situe à cette époque aux environs de 26 unités d'I. P. Z.

— EN 1970 LA MALADE (AGEE DE 41 ANS) EST HOSPITALISEE à Ambroise Paré pour anorexie, polydipsie, somnolence,

amaigrissement de 8 Kgs en 1 mois 1/2, pâleur, glycosurie ++++, cétonurie ++, glycémie à 3,50 g. Elle pèse alors 37 Kgs.

Un bilan complet est entrepris.

A. / La radiographie sans préparation de l'abdomen systématique découvre des calcifications épigastriques que les clichés de profil et en OAD permettent de rattacher au pancréas.

En interrogeant la patiente on apprend que depuis 3 ans celle-ci a une diarrhée graisseuse qui se révèle être effectivement une stéatorrhée ; l'examen fonctionnel de la digestion met en évidence une insuffisance pancréatique externe manifeste.

Ces deux données jointes à la notion d'intoxication éthylique plaident en faveur d'une pancréatite chronique calcifiante à l'origine du diabète.

Un traitement à base d'extraits pancréatiques (Eurobiol) fera céder la diarrhée immédiatement.

B. / Sur le plan oculaire.

- En mai 1970 l'examen ophtalmologique notait seulement des papilles à bords nets, un aspect assez rigide et brillant des artères rétiniennes et à la lampe à fente quelques opacités cristalliniennes en cristaux brillants bilatérales et sous capsulaires postérieures.

- En décembre 1970 l'acuité visuelle est diminuée (OD : 5/10 ; OG : 6/10), on note une atrophie optique bilatérale avec aspect très grêle des artères rétiniennes, la campimétrie montre une hémianopsie binasale telle qu'on peut en rencontrer dans les atrophies optiques transverses d'étiologies diverses.

C. / Sur le plan neurologique.

- Examen clinique.

Il est normal mis à part des réflexes ostéo-tendineux très diminués avec abolition des achilléens.

- Examens complémentaires.

Le BW est négatif ; les radiographies de la selle turcique et des trous optiques sont normales ; l'EEG est normal ; l'examen électrique montre une diminution des vitesses de conduction nerveuse : sur le SPI, filets destinés au muscle plantaire, à droite 31 m/sec, à gauche 32 m/sec, sur le SPE gauche, filets destinés au muscle

pédieux 34,5 m/sec ; la malade refuse l'encéphalographie gazeuse qu'il était prévu de réaliser.

D. / L'anémie.

- Elle avait été notée la première fois, hors du service, en 1969 mais il est vrai qu'à cette époque Madame B..., avait eu une hémorragie digestive ou respiratoire et utérine.

- En décembre 1970 l'hémogramme donnait les résultats suivants :

Hématies : 2.630.000

Leucocytes : 8.200 dont 43% de polynucléaires neutrophiles, 1% de basophiles, 0% d'éosinophiles, 50% de lymphocytes et 6% de monocytes.

Hb 8,1 g/100 ml. Hte 24,5%.

VMC 103 μ 3. TGM Hb 33,7 μ g. CG Hb 31,7%.

Réticulocytes 1,4%.

Fer sérique 67 γ /100 ml.

VS 62 - 103.

- Autres examens hématologiques :

Myélogramme : moëlle riche et erythroblastique, quelques très rares érythroblastes contiennent 1 ou 2 granules de fer.

Le test de Schilling montre une absorption nulle de la vitamine B 12 marquée non améliorée par l'adjonction de facteur intrinsèque.

Le taux des folates sériques, du sang total, urinaires est normal.

- Ces différents éléments font penser à une anémie due à une carence d'absorption de la vitamine B 12 par maldigestion pancréatique. Un traitement par la vitamine B 12 IM (1000 γ 3 fois par semaine) poursuivi pendant 6 mois reste sans aucun effet ni sur le chiffre des hématies ni sur le taux d'hémoglobine.

E. / Appareil urinaire.

- Il n'existe aucun signe clinique d'appel.

- L'Urée est à 0,43 g/l., la créatininémie à 9,5 mg/100 ml, la clearance de la créatinine de 69 ml/mn, il n'existe pas de protéinurie.

- Les examens cyto-bactériologiques des urines systématiques mettent en évidence à plusieurs reprises des infections urinaires cliniquement latentes (aerobacter,

staphylocoques, entérocoques) bien jugulées par les antibiotiques.

• L'UIV montre une sécrétion synchrone et symétrique dès la 5ème minute mais une concentration faible du produit de contraste. Pas d'anomalies des cavités pyélocalicielles, la taille des reins est normale. Image de syphon au niveau de la jonction pyelo-urétérale droite et gauche n'entraînant pas de dilatation des cavités. La vessie est opacifiée de façon homogène sans résidu post - mictionnel.

F. / Appareil cardio-vasculaire.

Dyspnée d'effort apparaissant au 1er ou au 2ème étage ; douleurs précordiales vagues d'effort ; pas de claudication intermittente. Le pouls est à 80/mn, la TA de 12/7. A l'auscultation il existe un souffle systolique parasternal gauche de 3/10 maximal au 3ème et 4ème EIG. Les pouls périphériques sont perçus sauf les pédieux. L'ECG objective un bloc de branche gauche incomplet. A la radio l'image cardiaque est de morphologie normale.

G. / Les autres appareils sont normaux en particulier le foie est de taille normale, le bilan hépatique n'est pas altéré, l'image thoracique est normale, la recherche de cellules LE et d'anticorps anti-nucléaires est négative.

— A PARTIR DE 1971 ON CONSTATE :

- L'APPARITION PROGRESSIVE D'UNE INSUFFISANCE RENALE,
- LA DIMINUTION DES BESOINS EN INSULINE,
- L'APPARITION DE TROUBLES NEUROLOGIQUES,
- TANDIS QUE L'ATROPHIE OPTIQUE ET L'ANEMIE RESTENT INCHANGÉES.

A. / Le diabète.

Depuis le début de 1971 l'insuline a dû être progressivement diminuée en raison de manifestations hypoglycémiques.

C'est ainsi qu'en juillet 1971 l'insuline est arrêtée et pendant 2 semaines tout se passa bien. En août cependant le diabète s'est de nouveau considérablement déséquilibré et l'insulinothérapie sera reprise mais à des doses faibles (5 à 20 unités de Novo Mixte Lente) et au prix d'une instabilité tout à fait déconcertante.

B. / L'insuffisance rénale.

• Début 1972 des oedèmes déclives, blancs, mous, gardant le godet apparaissent aux membres inférieurs. Une protéinurie de 3-4 g/ 24 h. s'est installée. L'urée est à 0,44 g/l., la créatininémie à 12 mg/100 ml, la clearance de la créatinine est de 19 ml/mn, la protidémie de 50 g/l dont 27 g/l d'albumine, 2 g d' α_1 globuline, 5 g d' α_2 , 9 g de β et 7 g de γ globuline. Les lipides totaux sont à 12,9 g/l, le cholestérol à 3 g/l, les triglycérides à 4,2 g/l.

L'UIV par perfusion montre une sécrétion tardive et peu contrastée, le produit se diluant ensuite dans une vessie très distendue avec résidu post mictionnel de 500 ml.

La Ponction Biopsie Rénale montre une atrophie corticale sans signe évoquant le Kimmelstiel-Wilson. La TA est de 16/10.

• Fin 1972 un grand tableau d'anasarque est réalisé avec oedèmes sous-cutanés et des séreuses : ascite, épanchement pleural gauche et comblement du cul de sac droit, péricardite liquidienne. La ponction d'ascite ramène un liquide citrin, lymphocytaire, de type transudat dont les cultures resteront négatives.

Urée 0,68 g/l, créatininémie 23 mg/100 ml, protidémie 43 g/l dont 22,5 g d'albumine. L'immuno-électrophorèse montre une diminution de l'Ig G (en plus de celle de l'albumine).

L'ionogramme sanguin montre une tendance à l'acidose hyperchlorémique (CO_3H - 17 mEq/l et Cl - 111 mEq/l.)

La protéinurie est de 4 - 5 g/24 h; lipides totaux 8,20 g/l, cholestérol 2 g/l, triglycérides 2,70 g/l.

La PBR montre une importante glomérulopathie diabétique ayant entraîné de très importantes lésions tubulo-interstitielles ; en outre certains glomérules ont une glomérulosclérose nodulaire compatible avec le diagnostic de Kimmelstiel-Wilson.

• En juin 1973 apparaît une HTA sévère (21/12) alors que quelques mois auparavant la pression artérielle était normale.

L'urée monte à 1,42 g/l, des vomissements apparaissent et la malade décèdera en août 1973 à son domicile sans doute d'insuffisance rénale.

C. / Les troubles neurologiques. Ce sont :

- en juin 1972 des mouvements anormaux survenant par accès, sans prodrome, durant 1 mn, cessant aussi brutalement, sans séquelles. Les troubles touchent uniquement les 2 membres gauches ; au niveau du MSG il s'agit de sensation de chatouillement du petit doigt à la racine du membre avec tremblement et incapacité de diriger les mouvements, sans altération de la force musculaire. Ceci suggère une comitialité pariétale droite. L'EEG ne met pas en évidence d'asymétrie significative. La gammagraphie au ^{99m}Tc ne montre pas de foyer d'hyperfixation intra-crânien.

- D'autre part des sciatalgies bilatérales avec abolition des achilléens et résistantes au traitement vitaminique.

D. / L'anémie.

Elle demeure sévère, oscillant autour de 2.200.000 et de 6 g d'Hb.

Une biopsie médullaire pratiquée début 73 montre un tissu hématopoïétique riche et cytologiquement normal.

Un nouveau traitement par vitamine B 12 IM, fer, acide folique, androgènes demeurera sans effet.

Plusieurs transfusions de culots globulaires seront nécessaires.

Une exploration in vivo par le ^{59}Fe sera pratiquée par le Pr Najean en mai 73 qui conclue : " Deux troubles associés expliquent l'anémie : une hypoplasie médullaire quantitative dont témoignent notamment les comptages externes des 24 premières heures et la courbe de renouvellement plasmatique, un trouble qualitatif de l'érythropoïèse avec lyse en partie médullaire en fin de maturation en partie à la sortie (lyse précoce) et accumulation de fer dans le foie. Une cirrhose plus qu'une insuffisance rénale pourrait donner un tel tableau ; une carence pure en B 12 ou folates ne donnerait pas ce type d'anomalie ; quant à l'insuffisance pancréatique externe je n'ai pas d'expérience des anémies qu'elle pourrait donner (mis à part les carences martiales dues à la diarrhée éliminées ici et l'exceptionnelle aplasie avec lipomatose pancréatique mais c'est congénital et néo-natal). "

E. / Ophtalmologie.

L'atrophie optique est inchangée, à bords nets ; il existe des anomalies artério-veineuses à type de rétrécissement et d'engainement. AV : OG 4/10 OD 5/10.

L'angiographie fluoresceinique montre l'absence de

fluorescence papillaire témoignant d'une sclérose du réseau admirable optique ; microanévrysmes.

ERG : grosse perturbation de l'électrophysiologie de la rétine portant essentiellement sur le système photopique.

Champ visuel : rétrécissement périphérique.

— LES ANTECEDENTS FAMILIAUX N'APPORTENT
COMME L'ON POUVAIT S'Y ATTENDRE, PAS
D'ELEMENT SUPPLEMENTAIRE D'INFORMATION.

Le père est Kabyle, il a une bronchite chronique.

La mère est française, elle est bien portante.

La malade est la seule enfant issue du mariage.

Elle a eu un garçon en 1947 (poids de naissance 3,5 Kgs) qui est apparemment sain et un accouchement prématuré à 7 mois de grossesse, l'enfant est mort.

Il n'y a pas de notion de diabète ou de trouble visuel dans la famille.

°

° °

II. / OBSERVATION N° 2. Daniel V..., né le 29 avril 1908. Il s'agit d'un homme qui, à l'âge de 57 ans, se plaint d'une baisse d'acuité visuelle de l'oeil droit ; à 61 ans on découvre un diabète de la maturité qui sera bien équilibré par un régime hypocaloro-glucidique associé à une biguanide et une pâleur papillaire bilatérale.

— MONSIEUR V... EST HOSPITALISE EN AOUT 1969 POUR PLUSIEURS PROBLEMES :

- . DES TROUBLES DIGESTIFS AVEC AMAIGRISSEMENT ;
- . UN DEFICIT MUSCULAIRE DU MEMBRE SUPERIEUR DROIT ;
- . UNE BAISSSE DE L'ACUITE VISUELLE DE L'OEIL DROIT DEPUIS ENVIRON 4 ANS ;
- . UNE INSUFFISANCE CORONARIENNE CONNUE DEPUIS 2 ANS.

A. / Les troubles digestifs.

Il s'agit d'anorexie, de sensations de pesanteur épigastrique post-prandiale, d'éruclatations, s'accompagnant d'un amaigrissement important (6 kgs en 2 mois).

L'examen clinique est normal en particulier le foie est de taille normale et la rate n'est pas palpable.

Le transit baryté gastro-duodéal ne montre aucune anomalie.

Ces troubles s'amenderont rapidement sans aucun traitement.

B. / Le déficit musculaire du membre supérieur droit est apparu progressivement depuis environ 6 mois prédominant à la rétropulsion et à l'abduction du bras, mouvements qui entraînent des douleurs au niveau de l'épaule ; il existe une amyotrophie de la racine du membre.

Ce tableau suggère une péri-arthrite scapulo-humérale et le malade a été soumis, en ville, à une corticothérapie : prednisone 15 mg par jour pendant une semaine, 10 mg/jour la semaine suivante et enfin 5 mg/j la troisième semaine ; ce traitement aura une action favorable sur la douleur et sur la gêne fonctionnelle ; la corticothérapie a été arrêtée 15 jours avant l'hospitalisation.

L'on est cependant frappé par la discordance entre l'adiposité facio-tronculaire et la minceur des racines des 4 membres et l'on vérifie l'intégrité du système nerveux et

l'absence de syndrome de Cushing.

• Au point de vue neurologique :

La force musculaire et le tonus sont normaux ; la sensibilité superficielle et profonde est normale ; les réflexes ostéo-tendineux sont tous présents, vifs, symétriques ; il n'y a pas de signe de Babinski ; pas de fasciculations musculaires, pas de signes cérébelleux.

L'EMG est entièrement dépourvu de signes d'atteinte neurogène périphérique dans les muscles deltoïdes droit et gauche et dans le biceps, les radiaux et le premier interosseux dorsal droits.

• Au point de vue cortico-surrénalien :

Pas de vergetures, pas de Buffalo-neck, TA 15,5/9,5 . 17 CS 5,1 mg/24 h, 17 OH 3,9 mg/24 h, cortisol plasmatique 23 γ /100 ml à 8 h tombant à 4,5 γ sous freinage minute par la dexaméthasone.

La radiographie de l'épaule droite et du rachis cervical note une ostéophytose au niveau de C5 avec rétrécissement du trou de conjugaison gauche à ce niveau, uncarthrose de C6 et C7 gauche, pas de calcifications péri-articulaires.

C. / Examen ophtalmologique.

L'acuité visuelle est de 4/10 à droite et de 10/10 à gauche. Aspect un peu pâle du secteur temporal des deux papilles plus marqué à droite, discret à gauche ; artères tortueuses cuivrées avec signes du croisement ; pas d'hémorragies ni d'exsudats.

L'examen du champ visuel au Goldmann ne montre pas d'amputation.

La radiographie de la selle turcique est normale.

D. / Les troubles urinaires.

Depuis 2 mois le malade se lève 5 ou 6 fois par nuit pour uriner. Au TR la prostate est légèrement augmentée de volume ; les fosses lombaires sont libres. L'examen cyto-bactériologique des urines découvre une discrète infection urinaire à entérocoque qui cède rapidement sous antibiothérapie ; il n'y a pas de protéinurie.

L'UIV est normale. L'urée est à 0,27 g/l.

E. / Appareil cardio-vasculaire.

Il n'y a pas actuellement de douleur angineuse ;

pas de dyspnée ni d'effort ni de décubitus. Le pouls est à 68/mn, la TA de 15,5/9,5. L'auscultation cardiaque est normale. Tous les pouls périphériques sont perçus. L'ECG ne montre pas d'anomalie. A la radiographie la silhouette cardiaque est normale.

F. / Autres examens.

- Hémogramme.

Hématies 4.490.000, Hte 43% , Hb 15 g/100 ml.

Leucocytes 6.300 avec formule normale.

- Glycorégulation.

Glycémie à jeun 1,05 g/l, glycosurie de 14 g/l.

L'épreuve de tolérance au glucose par voie orale met en évidence une courbe diabétique :

t :	30'	60'	90'	120'	150'	210'
-----	-----	-----	-----	------	------	------

Glycémie :	1,85	2,30	2,15	2,10	1,80	1,25
------------	------	------	------	------	------	------

Le sujet a 61 ans, il pèse 74 Kgs, nous ne connaissons pas sa taille.

Pendant 2 mois un régime hypoglucidique (200 g d'hydrates de carbone) sera institué seul. Ensuite le traitement comportera le régime + Diméthylbiguanide (Glucophage) 1,50 g par jour. Moyennant ce traitement la maladie sera bien équilibrée avec une glycémie à jeun de 1 g/l ; une glycémie post-prandiale (90 mn après le petit déjeuner) de 1,39 g/l et une absence de glycosurie.

— A PARTIR DE 1970.

- En octobre 1970 à l'examen ophtalmologique l'acuité visuelle est inchangée (OD 4/10, OG 10/10), décoloration du secteur temporal de la papille droite signant l'atrophie optique droite.

- En 1972.

Glycémie à jeun 1,04 g/l, pas de glycosurie, absence de protéinurie, urée 0,50 g/l. TA 17/11. Poids 77 Kgs. AV 4/10 à droite, CV non modifié. Même traitement.

- En 1973.

Glycémie à jeun 0,98 g/l, absence de glycosurie et de protéinurie. TA 18/12. Poids 80 Kgs.

Le malade a eu une précordialgie durant 20 mn avec sensation de constriction sans irradiations ; ECG :

ondes T un peu aplaties en précordiales ; lipides totaux 8,1 g/l , cholestérol 2,25 g/l, triglycérides 1,19 g/l.

Examen ophtalmologique inchangé.

— AU TOTAL il s'agit d'un homme maintenant âgé de 65 ans qui a depuis l'âge de 57 ans une diminution de l'AV droite due à une atrophie optique bilatérale prédominant à droite et sur les secteurs temporaux d'étiologie inconnue. Il boit 2 verres de vin par jour (selon ses dires) mais ne fume pas. A 61 ans on découvre un diabète de la maturité bien équilibré par régime + biguanide malgré une prise de poids.

Péri-arthrite scapulo-humérale droite.

Un cousin du 2ème degré a un diabète (le fils de sa cousine germaine) ; pas d'antécédents familiaux de trouble visuel.

III. / OBSERVATION N° 3. Suzanne D..., née le 30 avril 1911.

Il s'agit d'une femme chez qui l'on découvre à l'âge de 51 ans un diabète initialement traité par le régime et les hypoglycémiantes oraux puis par l'insuline. A 60 ans la malade présente une chute brutale de l'acuité visuelle ; un mois plus tard une atrophie optique séquellaire à bords nets s'installe.

— LE DIABETE EST DECOUVERT EN 1962 EN RAISON D'UNE SOIF ANORMALE.

• Poids 55 Kgs ; taille 1,60 m. La glycosurie est de 72 g/l, la glycémie de 2,30 g/l à jeun. Pouls 88/mn, TA 15/9, tous les pouls périphériques sont perçus, l'ECG est normal.

Le réflexe achilléen gauche est aboli.

L'acuité visuelle est de 10/10 à chaque oeil, les FO sont normaux. Urée 0,20 g/l, cholestérol 2,35 g/l.

• La malade est mise à un régime hypoglucidique associé à du Tolbutamide 1 g/jour ; l'équilibre retrouvé n'est que transitoire durant environ 1 mois et après un bref essai non concluant de Diméthylbiguanide seul (3 g/j.) une insulinothérapie (20 unités de NPH) doit-être associée à la biguanide.

— DE 1962 à 1970 LA PATIENTE EST SUIVIE PAR SON MEDECIN TRAITANT.

Durant cette période le contrôle du diabète semble ne pas être satisfaisant.

— EN 1970 LE DIABETE EST COMPLETEMENT DESEQUILIBRE.

La malade prend à ce moment du Glibenclamide (Euglucan) 15 mg/jour et de la Diméthylbiguanide retard (Glucophage retard) 2 comprimés/jour.

• Elle pèse 39 Kgs. La glycémie à jeun est de 3,20 g/l, la glycosurie de 70 g/l, cétonurie +++. Pouls 84/mn, TA 14/8, ECG ondes T plates en dérivations gauches, pas de claudication intermittente, pouls tous perçus.

L'examen neurologique est normal mis à part une abolition des achilléens et une amyotrophie entrant

dans le cadre d'un amaigrissement généralisé ; l'examen électrique met en évidence une atteinte neurogène périphérique modérée avec diminution de la vitesse de conduction nerveuse dans le SPI (34 m/sec).

L'examen ophtalmologique montre une acuité visuelle de 2/10 à droite en raison d'une cataracte sénile et de 8/10 à gauche ; le FO droit est impossible à examiner, le FO gauche est strictement normal. La culture urinaire reste stérile, le compte d'Addis donne 716 hématies/mn et 13.000 leucocytes/mn, il n'y a pas de protéinurie ; urée 0,22 g/l, créatinine 5 mg/100ml, clearance de la créatinine 76 ml/mn. Lipides totaux 7,70 g/l, cholestérol 2,40 g/l, triglycérides 0,70 g/l.

• Madame D... est rééquilibrée et sort de l'hôpital en décembre 70 avec une dose quotidienne d'insuline de 28 Actrapid + 36 Ultra Lente.

— LE 15 JANVIER 1971 LA PATIENTE SIGNALE UNE BAISSSE RAPIDE D'ACUITE VISUELLE DEPUIS SA SORTIE DE L'HOPITAL.

• La vision est effectivement réduite à la perception lumineuse ; le FO droit n'est pas visible, le FO gauche révèle un oedème papillaire avec lésions de sclérose artériolaire très marquées et rétrécissement important ; la pression artérielle ophtalmique diastolique gauche est de 40 g ; les réflexes photo-moteurs sont présents mais faibles.

• Le diagnostic d'oedème ischémique de la papille en rapport avec une thrombose de l'artère centrale du nerf optique est évoqué et un traitement anticoagulant et corticoïde institué immédiatement sans attendre le résultat de la VS qui n'est pas accélérée, de la radiographie du crâne qui ne montre pas d'anomalie, de la biopsie de l'artère temporale gauche qui révélera un aspect histologique d'endartérite fibreuse sans aucun caractère de spécificité.

— LE 27 JANVIER 1971 L'AV gauche est de 1/10, l'aspect oedémateux de la papille existe toujours.

— LE 19 FEVRIER 1971 L'AV est identique mais l'oedème

papillaire a disparu pour faire place à une atrophie optique à bords nets ; le champ visuel est rétréci mais sans encoche.

La dose d'insuline est de 38 Actrapid + 42 Ultra Lente.

— LE 6 MARS 1971 coma hypoglycémique dû à un surdosage insulinique.

— LE 15 AVRIL 1971 AVG = 1/10, AO gauche, quelques microanévrismes.

— LE 22 AVRIL 1971 coma hypoglycémique ; réduction de la dose d'insuline mais l'équilibre du diabète est loin d'être satisfaisant, les glycémies à jeun variant entre 2 et 3 g/l.

— EN FEVRIER 1973.

La malade est toujours sous anticoagulants ; insuline 32 Actrapid + 32 Ultra Lente , glycémie à jeun 2,80 g/l, glycosurie + , pas de protéinurie ; TA 16/7 ; examen ophtalmologique : AV à droite perception lumineuse (cataracte) à gauche 2/10 ; FO gauche : AO inchangée, artères grêles, quelques microanévrismes, exsudats au pôle postérieur, pas d'hémorragies.

— AU TOTAL.

Femme de 62 ans qui développe un diabète insulino-dépendant à 51 ans dont le contrôle sera toujours mauvais. A 60 ans thrombose de l'artère centrale du nerf optique entraînant une AO séquellaire d'aspect primitif.

Pas de notion de diabète familial ni de troubles visuels.

°

° °

IV. / OBSERVATION N° 4. Jean M..., né le 4 janvier 1929.

Il s'agit d'un malade de 44 ans chez qui l'on aurait découvert dès l'âge de 2 ans une atrophie optique primitive bilatérale. Un DS est découvert à 38 ans et traité par hypoglycémiants oraux + régime.

De plus une surdité audiométrique et des signes neurologiques de type central sont mis en évidence à l'âge de 41 ans. Le père du malade était diabétique. Les parents sont consanguins et une soeur cadette présente également une baisse d'acuité visuelle.

Malheureusement nous n'avons pu explorer ce malade très intéressant comme nous l'aurions voulu en raison de sa réticence vis à vis d'examens spécialisés dont il ne voyait pas la nécessité.

A. / HISTOIRE de la MALADIE.

- Une AO primitive bilatérale aurait été diagnostiquée vers l'âge de 2 ans la mère consultant un ophtalmologiste pour un strabisme convergent de l'oeil gauche. Monsieur M... a passé son certificat d'études à 14 ans ; il a ensuite fait un an de cours complémentaire , le patient ne signale pas de difficultés pour lire au tableau durant ces années scolaires.
- De 15 à 25 ans Monsieur M... est maçon ; sa consommation d'alcool durant cette période était de 1 à 2 litres de vin rouge par jour. A 25 ans le malade change de métier en raison d'une acuité visuelle défectueuse.
- De 25 à 41 ans il travaille comme magasinier dans un laboratoire de produits pharmaceutiques. En 1963, à 34 ans, l'AV était de 2/10 à droite et de 1/10 à gauche. En 1966 il est opéré d'une méniscectomie du genou gauche. En 1967, à 38 ans, une glycosurie est découverte lors d'un examen systématique en médecine du travail ; le malade prend du Glybutamide (Glucidoral).
- En septembre 1970 Monsieur M... est hospitalisé dans le service du Pr Fritel à l'hôpital Ambroise-Paré pour céphalées, vertiges, précordialgies.
Le poids est de 70 Kgs pour une taille de 1,69 m.

- Sur le plan cardio vasculaire la TA varie spontanément de 20/11 à 14/8 ; l'ECG montre une ischémie antéro-latérale sous épocardique.

- Sur le plan neurologique (Dr Poisson neurologue) : " Force musculaire normale, ROT vifs et symétriques avec abolition des achilléens, au niveau de l'hémicorps gauche hypotonie modérée, troubles de la sensibilité profonde, pied en griffe à la marche, syncinésies ce qui évoque des séquelles d'hémiplégie infantile fruste passée inaperçue." L'EEG et les radios du crâne et des sinus sont normaux.

- L'examen ophtalmologique note un strabisme congénital gauche, une AV de 1/10 à droite et $< 1/10$ à gauche. Au FO : atrophie optique bilatérale à bords nets, rétinopathie diabétique. Le champ visuel est rétréci concentriquement à gauche ; à droite il existe un vaste scotome central. L'étude de la vision des couleurs révèle une dyschromatopsie d'axe vert-bleu.

- Examen ORL. Pas de surdité clinique. L'audiogramme montre une surdité de perception modérée, bilatérale et symétrique. L'examen vestibulaire calorique met en évidence une asymétrie nette avec hypoexcitabilité du côté gauche.

- Autres examens.

NFS : hématies 5.000.000 ; leucocytes 9.700

VS 2, 7. Urée 0,30 g/l. Clearance de la créatinine 53 ml/mn. Glycémie 1,20 g/l. Cholestérol 2,25 g/l.

Radiographie pulmonaire : parenchyme pulmonaire normal, volumineux ventricule gauche.

UIV : anomalie de la jonction pyélo-urétérale droite sans retentissement fonctionnel. Examen cyto-bactériologique des urines normal et stérile.

Le traitement à la sortie de l'hôpital comprend 3 comprimés par jour de Glucidoral qui équilibre bien le diabète (glycosurie des 24 heures nulle) et 2 comprimés de Torecan. Le malade à cette époque cesse toute activité professionnelle et est mis en invalidité à cause de sa baisse de vision importante.

— En octobre 1970 nouvelle hospitalisation pour émotivité avec crises de pleurs, anxiété.

- En décembre 1972 Monsieur M... est hospitalisé dans le service du Pr Agrégé Lubetzki pour trois ordres de problèmes : le diabète sucré est déséquilibré avec glycémie à 3,20 g/l et glycosurie à 84 g/24 heures ; une hyperlipémie a été découverte les lipides totaux sont à 18 g/l., le cholestérol à 3,60 g/l. et les triglycérides à 5 g/l. ; céphalées frontales, vertiges et sifflements d'oreilles.

Le poids est de 78 Kgs, l'obésité de type androïde avec membres inférieurs relativement grêles.

- Le DS est aisément rééquilibré avec un régime de 100 g d'hydrates de carbone, 3 comprimés de Daonil et 3 comprimés de Glucophage par jour.

- Dans le même temps l'hyperlipémie est réduite.

- Sur le plan neurologique.

Le malade signale que depuis bien longtemps il a remarqué que ses membres gauches "répondaient moins bien" que les homologues droits.

Force et tonus musculaires sont trouvés normaux et symétriques. Les ROT sont vifs, symétriques mais les achilléens sont abolis avec diffusion aux adducteurs. Pas de signe de Babinski. La sensibilité superficielle est normale par contre la sensibilité profonde est altérée à gauche (sens de position segmentaire et diapason). Pas de signe de Romberg ; la marche n'est pas déviée, pas de déviation des index ; l'épreuve doigt-nez et talon-genoux est normale ; très léger tremblement de la main gauche ; nystagmus spontané battant vers la droite dans le regard direct et latéral droit. Les paires crâniennes hormis le II sont intactes. Le réflexe photo-moteur est présent.

Au total le Pr Cambier conclue " séméiologie neurologique très discrète, signes très discrets, bilatéraux mais prédominant à gauche d'un syndrome cérébelleux statique. On peut évoquer une hérédodégénérescence spino-cérébelleuse débutante ce qui cadrerait bien avec l'AO et la consanguinité des parents."

Les radiographies des trous optiques et de la selle turcique sont normales.

- Ophtalmologie. L'AV n'est pas modifiée depuis octobre 1970 (1/10 à droite, $< 1/10$ à gauche) ; AO bilatérale à bords nets ; champ visuel impossible à réaliser à gauche, vaste scotome central à droite.

• ORL. Pas de surdité clinique (montre et conversation). Audiogramme : " scotome perceptif bilatéral de l'audition essentiellement sur la fréquence 4000 Hz, un peu moins marqué à gauche " :

	125 Hz	250	500	1.000	2.000	4.000	6.000	8.000
OD	-10	-10	-10	-10	-10	-40		-30
OG	-10	-10	-10	-10	-10	-40	-35	

Epreuves caloriques chaude et froide : forte dysharmonie vestibulaire avec malgré tout une tendance à l'hypoexcitabilité vestibulaire gauche.

Un traitement vasodilatateur (Pervincamine 6cp/j. et Praxilène 3 cp/j.) n'entraînera aucune amélioration.

— En mars 1973 le malade est revu à la consultation.

Le traitement comprend 3 cp. de Daonil et 3 cp. de Glucophage par jour et un régime de 150 g. d'hydrates de carbone.

Le DS n'est pas bien équilibré : la glycémie est à 2,70 g/l, la glycosurie à +++, l'acetest à +. Pas de protéinurie. Lipides totaux 6,9 g/l., cholestérol 2,20 g/l., triglycénides 2,75 g/l. Urée 0,47 g/l.

B. / ANTECEDENTS FAMILIAUX.

— Les parents sont cousins issus de germains.

Toute la famille est originaire de l'Ile d'Ibiza (Baléares).

Le père décédé à 75 ans d'un accident de la circulation, était diabétique connu depuis 4 ou 5 ans traité par hypoglycémifiants oraux ; il n'était pas obèse. La mère à 66 ans actuellement ; elle n'a pas d'antécédents pathologiques particuliers ; elle est en traitement par de l'Aldomet et du Moduretic pour une HTA, sa tension actuelle est de 16,5/8 ; l'acuité visuelle sous verres correcteurs est normale.

— Les grands parents, les oncles et les tantes vivaient ou vivent aux Baléares. Aucun antécédent notable.

— Le malade est l'ainé d'une fratrie de 4 enfants.

• Une soeur est décédée à 9 mois de cause inconnue.

• Une deuxième soeur est âgée de 35 ans ; elle est bien portante, s'est mariée et a deux fils de 10 et de 1 ans ; son acuité visuelle ainsi que celle de ses enfants

seraient bonnes.

• Une troisième soeur a 23 ans et nous avons pu l'examiner. Elle a un comportement assez infantile et ne paraît pas très intelligente. Elle n'a jamais eu une bonne vision ; en classe elle ne suivait pas bien les cours à cause de sa vue ; elle a toutefois passé son certificat d'études. Elle travaille depuis l'âge de 15 ans comme "secrétaire" dans la même maison mais en fait elle s'occupe surtout à classer des dossiers dans les archives et son métier n'exige pas une acuité visuelle excellente. En 1969 l'AV était de 5/10 à gauche et de 1/10 à droite ; en 1972 de 4/10 à gauche et de 1/10 à droite de même qu'en novembre 1973. Un examen ophtalmologique complet a été réalisé à l'Hôtel-Dieu par le Dr Bonn. Bien que nous n'ayons pas tous les détails de ces examens le Dr Bonn a bien voulu nous communiquer les faits suivants : " il n'y a pas d'atrophie optique au fond d'oeil, les papilles sont normales ; par contre la vision des couleurs est perturbée ; le champ visuel est rétréci concentriquement des deux côtés, l'ERG est normal. Les verres correcteurs n'améliorent pas l'acuité visuelle. "

Il n'y a pas de surdité clinique (montre et conversation).

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale :

30' : 1,58 g/l. ; 1 h : 1,65 ; 1 h 1/2 : 1,27 ; 2 h : 1,17.

L'examen neurologique est normal.

La TA est de 11,5/6

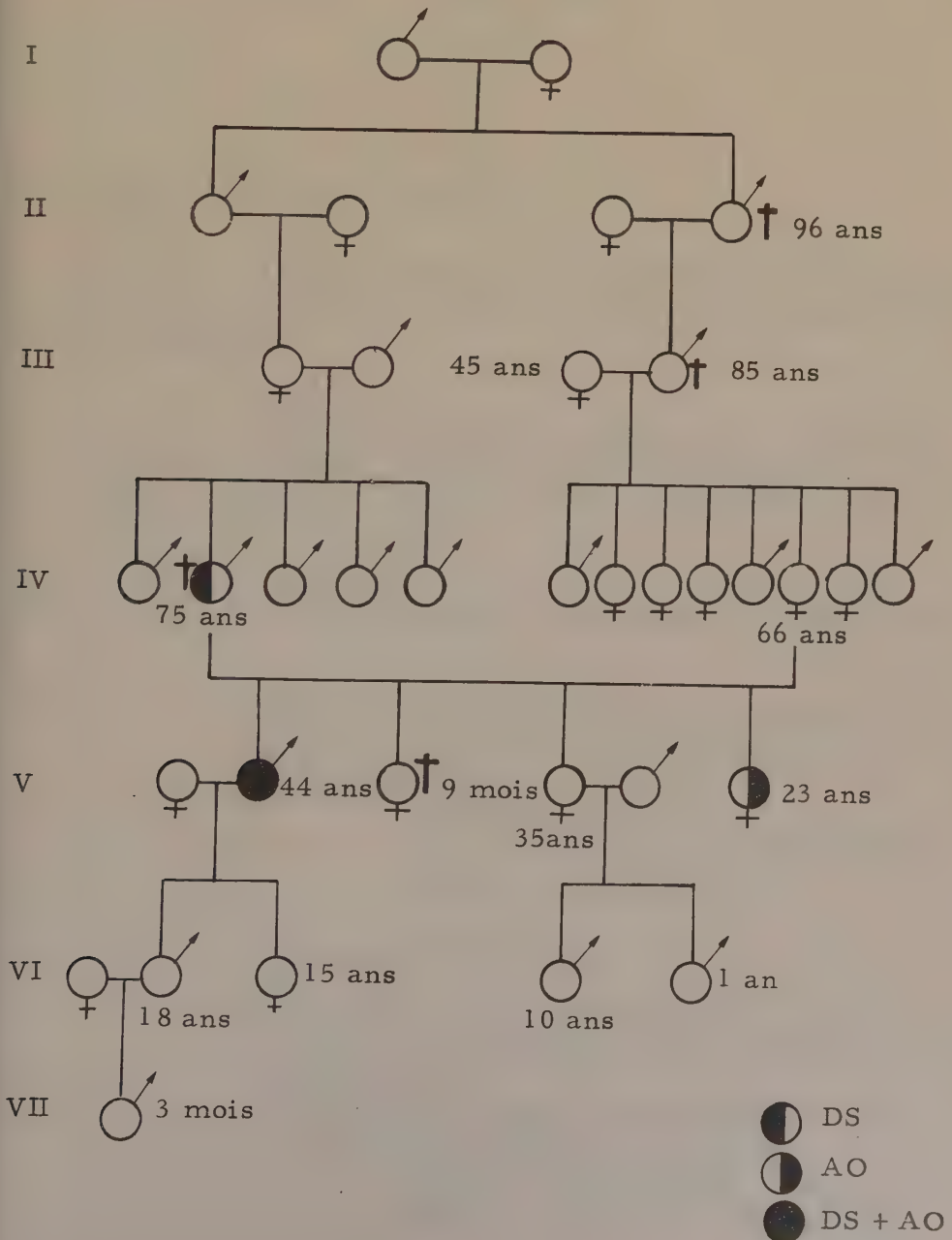
— La descendance.

Monsieur M... a deux enfants nés d'un mariage non consanguin (l'épouse est bien portante).

• Un garçon né en 1955 (18 ans) ; poids de naissance 3,2 Kgs ; ce jeune homme aurait une mauvaise vue de l'oeil gauche non améliorée par le port de verres, il conduit néanmoins une voiture ; il a un garçon de 3 mois.

• Une fille née en 1958 (15 ans) dont le poids de naissance était de 3,3 Kgs. Elle est intelligente et a une bonne vue.

C. / ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE M....





CHAPITRE II

CE CHAPITRE COMPRENDRA :

— La présentation sous forme de tableaux de 89 cas d'association Diabète sucré - Atrophie Optique publiés dans la littérature.

. Tableau n° 1

DS - AO associé éventuellement à une surdité
et / ou à un diabète insipide mais sans doute syndrome défini.

. Tableau n° 2

DS - AO associé à une maladie de Friedreich.

. Tableau n° 3

DS - AO associé à une rétinite pigmentaire atypique s'intégrant dans un syndrome ou une maladie déterminée :

Syndrome d'Alström

Syndrome de Laurence-Moon-Biedl

Maladie de Refsum.

— L'analyse des résultats.

. Considérations d'ordre général.

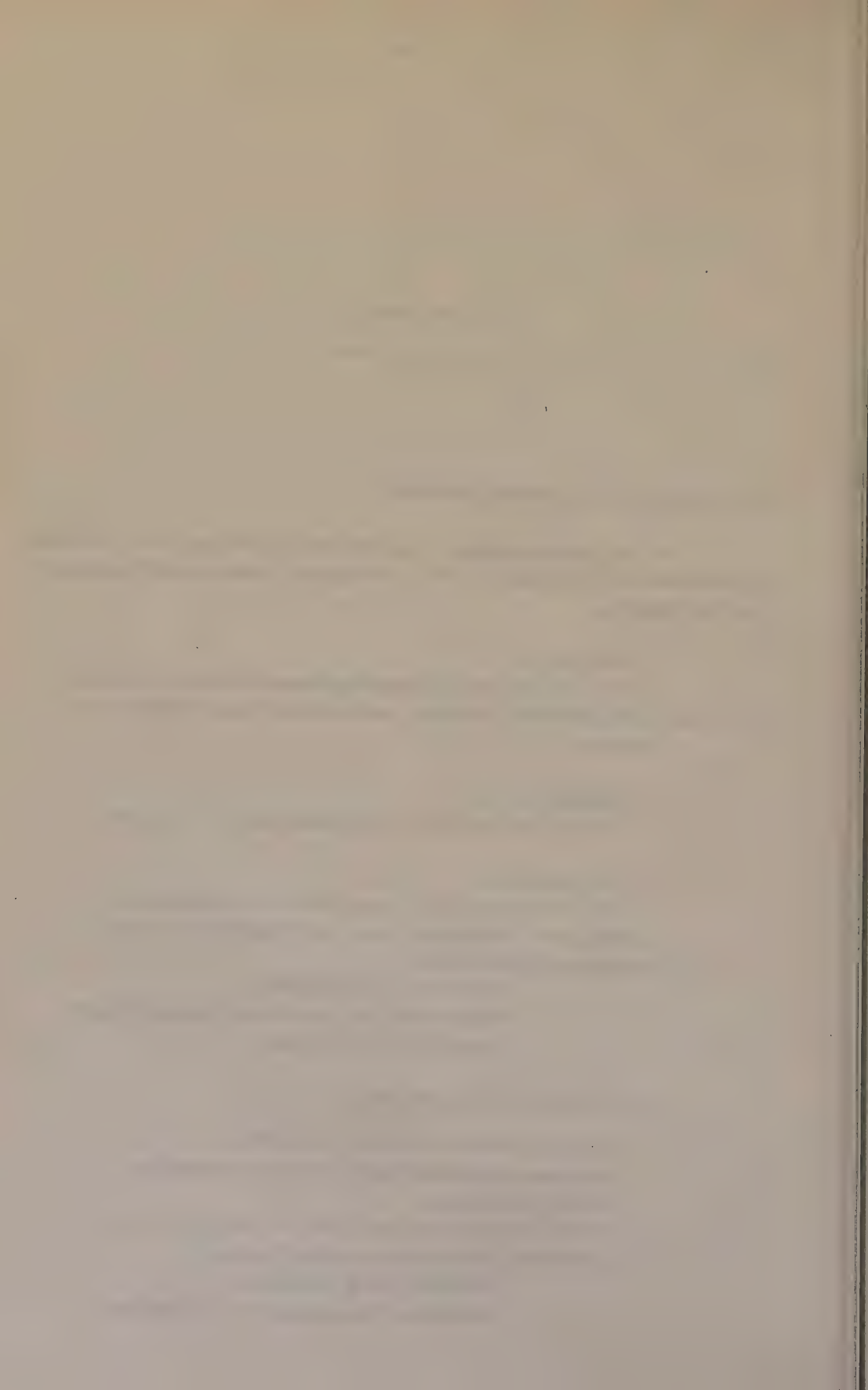
. Analyse approfondie de chaque symptôme.

. Etude génétique.

. Problème des rapports de la maladie avec d'autres dégénérescences nerveuses :

Maladie de Friedreich

Rétinites pigmentaires atypiques.



REVUE DES CAS D'ASSOCIATION
DIABETE SUCRE - ATROPHIE OPTIQUE PRIMITIVE
BILATERALE PUBLIES DANS LA LITTERATURE .

SIGNIFICATION DES ABREVIATIONS.

DS = Diabète sucré.

AO = Atrophie optique.

L'âge indiqué dans cette colonne correspond au symptôme le plus précocement apparu :

. soit baisse subjective ou objective d'acuité visuelle.

. soit constatation lors d'un examen systématique de pâleur papillaire ou d'atrophie optique caractérisée.

S = Surdité qu'elle soit clinique ou simplement audiométrique.

DI = Diabète insipide.

Le signe + indique la présence d'un symptôme l'âge de découverte n'étant pas précisé.

L'accolade { réunit les cas survenant dans une même famille en général dans la même fratrie sauf pour les cas de Schaw où il s'agit de deux soeurs (né 1 et 2) et de la nièce de ces deux soeurs (né 3).

TABLEAU N° 1.

DS - AO associé éventuellement à une surdité
et / ou à un diabète insipide mais sans autre syndrome
défini.

77 cas.

TABLEAU N° 1

AUTEURS	CONSANGUINITE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	SEXE	AGE	AGE de DECOUVERTE				SYMPTOMES ASSOCIES
					DS	AO	S	DI	
GREGG J.B. 1935	-	-	$\left\{ \begin{array}{l} M \\ F \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} 12 \\ 15 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 10 \\ 8 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 6 \\ 10 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \end{array} \right\}$	- -
WOLFRAM D.J. 1938 COOPER I.S. 1950 WAGENER H.P. 1956	?	DIABETE	$\left\{ \begin{array}{l} F \\ M \\ M \\ F \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} 18 \\ 15 \\ 9 \\ 7 \end{array} \right\}$ (en 38)	$\left. \begin{array}{l} 8 \\ 10 \\ 7 \\ 5 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 11 \\ 6 \\ 9 \\ 7 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} ? \\ + \\ + \\ + \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \\ - \\ - \end{array} \right\}$	Troubles neurologiques. Tr. neurol. ; infantil. génital. Tr. neurol. ; infantil. génital. Troubles neurologiques.
TYRER J. 1943	+	COMITIALITE GOITRE	$\left\{ \begin{array}{l} M \\ F \\ M \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} 18 \\ 12 \\ 5 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 8 \\ 3 \\ 3 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 5 \\ 10 \\ 5 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \\ - \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \\ - \end{array} \right\}$	Retard P.M. ; goître ; infantil. génital. Comitialité. Comitialité.
STANBURY J.R. 1948	-	-	$\left\{ \begin{array}{l} F \\ F \\ M \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} 21 \\ 14 \\ 13 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 4 \\ 7 \\ 7 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} 12 \\ 12 \\ 11 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \\ - \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} - \\ - \\ - \end{array} \right\}$	- - -

AUTEURS	CONSAN GUINITE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	SEXE	AGE	AGE de DECOUVERTE				SYMPTOMES ASSOCIES
					DS	AO	S	DI	
DE LAWTER D.E. 1949	?	DIABETE	F	20	5	14	-	14	-
CASA D. 1955	-	DIABETE	{ F F }	{ 15 12 }	{ 10 8 }	{ 15 12 }	{ - - }	{ 14 12 }	{ - - }
TUNBRIDGE R.E. 1956	?	-	{ M F }	{ 34 30 }	{ 12 7 }	{ 24 18 }	{ 25 28 }	{ - - }	Ptosis ; tremblement main droite.
WALSH F.B. 1957	?	-	F	16	9	15	-	-	-
SCHAW D.A. 1958	?	DIABETE	{ F F F }	{ 29 27 13 }	{ 8 9 5 }	{ - 10 11 }	{ 4 10 4 }	{ - - - }	Cataracte diabétique G. Vessie atone neurogénique.
RAITI S. 1963	-	-	{ F F }	{ 11 14 }	{ 9 5 }	{ 11 14 }	{ - - }	{ 3 5 }	Urétéro-hydronéphrose bilatérale.
BARJON H. 1964	-	Diabète-Dychro- matopsie - Anom. chrom.	{ M M }	{ 12 14 (en 64)	{ 4 7 }	{ 5 9 }	{ 9 - }	{ - - }	Hypoexcitabilité vest.; atrophie test. Hypoexcitabilité vest.; atrophie test.
CODACCIONI J.L. 1969	-	GOITRE	F	13 (en 64)	8	11	12	-	Cataracte diab. bilat.; troubles neurologiques.
SARAUX H. 1972	-								

FRANCOIS J. 1966	+	DIABETE MYXOEDEME	$\left\{ \begin{array}{l} M \\ M \end{array} \right\}$	20 17	+	6	-	-	Hydronéphrose bilatérale. Hydronéphrose bilatérale.
ROSE F.C. 1966	+	DS ; HYPER- THYROIDIE	M	15	2	11	-	-	Petit souffle syst. base. Cataracte cong. ; Nystagmus ; QI $< n$. Nystagmus ; SS apex. Retard mental. Retard mental ; nystagmus ; pigment. rétine. Nystagmus ; pigment, rétine ; anémie.
	-	DIABETE	M	17	10	12	+	-	
	-	GLYCOSURIE REN. PRE-DIABETE	$\left\{ \begin{array}{l} M \\ M \end{array} \right\}$	19 28	15 15	15 10	-	-	
	-	HYPERTHYROIDIE	M	18	4	13	+	-	
	+	DIABETE	M	23	14	8	23	-	
RORSMAN G. 1967	-	-	M	17	3	4	5	-	Pigmentation rétine ; nystagmus. Pigmentation rétine. Pigmentation rétine ; rétinopathie D. Rétinopathie D. ; cataracte D.
			$\left\{ \begin{array}{l} M \\ F \\ F \\ F \end{array} \right\}$	18 21 24 30	17 18 14 16	14 20 24 30	- - - -	- - - -	
	?	?	M	17	6	11	-	-	
	?	?	F	10	5	8	-	-	
AMBRO I. 1967									Cataracte diabétique.
KLINGER R. 1968	?	?	$\left\{ \begin{array}{l} F \\ F \end{array} \right\}$	+	+	+	+	+	-
				+	+	+	+	+	-

AUTEURS	CONSAN GUINITE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	SEXE	AGE	AGE de DECOUVERTE				SYMPTOMES ASSOCIES
					DS	AO	S	DI	
STOPPOLINI G. 1969	-	-	{ ? ?}	8 9	+	+	-	+	- -
DEMAILLY P. 1969	- -	DIABETE -	M M†	20 14	7 ?	16 9	14 +	14 -	DI <u>nephrogénique</u> ; spina bifida ; hypospadias ; pseudo-klinefelter. -
GROSZ I. 1969	-	-	F	20	17	16	-	-	-
BONNET M. 1969	-	DIABETE	M	23	9	14	23	-	Infantilisme génital.
CORDIER J. 1970	-	-	{ F M}	30 17	19 14	24 9	+	- -	Opacités cristalliniennes discrètes. Opacités cristalliniennes discrètes.
BRETZ G.W. 1970	-	DIABETE	{ M M}	19 24	6 10	7 4	- -	7 10	Comitialité ; urétérohydronéphrose D. Comitialité ; nystagmus ; urétéro- hydronéphrose droite.
IKKOS D.G. 1970	+	DIABETE	{ F M M}	23 18 11	7 6 10	16 16 8	20 18 11	7 - -	Infantilisme génital. - -
JEAN R. 1970	-	-	{ M F}	16† 19	5 12	13 15	15 -	12 -	Névrite optique rétro-bulbaire.

HERRERA- POMBO J. L. 1971	+	-	DIABETE DIABETE DIABETE	{ M M F } { F F M }	17 16 15 14	10 13 8 -	15 14 10 -	16 - - -	- 16 - 3	Retard mental ; rétinopathie D. - - Spina bifida. Rétinite pigmentaire. Cataracte ; rétinop. D. ; anémie hémol. Cataracte.
	-				38 19 13	32 5 7	32 17 8	- 2 9	- - 6	
	-									
	+									
MOORE J. R. 1971	-	-	-	F	11	4	9	9	10	Urétéro-hydronéphrose bil.
SARAUX H. 1972	+	-	-	F M	27 11	8 8	19 8	15 -	- -	Strabisme congénital. Myosite interstitielle.
LESTRADET H. 1972	-	-	DIABETE DIABETE	{ F F }	14 8	6 2	14 6	- -	12 4	- Dégénérescence maculaire bil.
DE SANC'TIS C. 1972	-	-	-	M	14	7	4	-	9	Urétéro-hydronéphrose bil.
GODDON R. 1973	-	-	-	{ M M F } M	18 8 5	2 7 4	9 7 -	15 - -	8 - -	Nystagmus ; hypoexcitabilité vest. urétéro-hydronéphrose bil. - - -
	+		-		13	6	7	-	6	
LESTRADET H. 1973	-	-	DIABETE	{ M M }	18 12	11 5	11 11	- -	7 -	Protanopie congénitale. -

Type Ass. Nbre de cas					Total
	DS + AO	DS + AO + S	DS + AO + DI	DS + AO + S + DI	
FAMILIAUX	20	14	11	5	50
ISOLES	8	8	3	3	22
TOTAL	28	22	14	8	72

TABLEAU N° 1 a

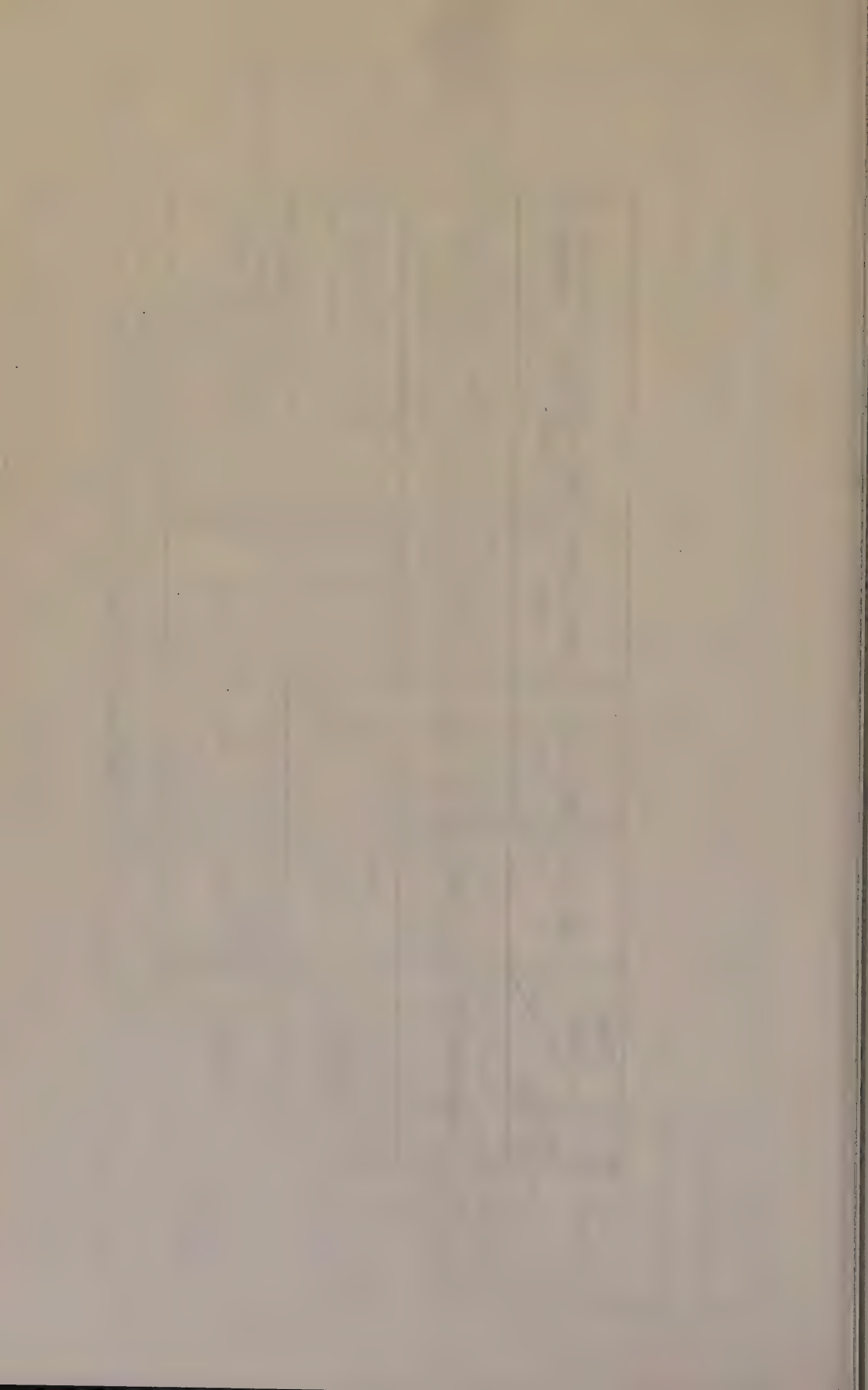


TABLEAU N° 2

DS - AO associé à une maladie de Friedreich.
11 cas.

TABLEAU N° 2

AUTEURS	CONSAN GUINITE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	SEXE	AGE	AGE de DECOUVERTE					SYMPTOMES ASSOCIES
					F	DS	AO	S	DI	
SCHLEZINGER N.S. 1940	+	-	$\left\{ \begin{array}{l} F \\ F \end{array} \right\}$	$\begin{array}{l} 21 \\ 28 \end{array}$	$\begin{array}{l} 6 \\ 15 \end{array}$	$\begin{array}{l} 15 \\ 21 \end{array}$	$\begin{array}{l} 15 \\ 22 \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	Troubles endocriniens : ins. thyr. et gonadique. Hypogonadisme ; petite taille.
DEWAR H.A. 1953	?	-	$\left\{ \begin{array}{l} F \\ F \end{array} \right\}$	$\begin{array}{l} 16 \\ 19\frac{1}{2} \end{array}$	$\begin{array}{l} + \\ + \end{array}$	$\begin{array}{l} + \\ ? \end{array}$	$\begin{array}{l} + \\ + \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	
BAILEY A. 1955	-	-	M	?	+	+	+	-	-	-
THOREN C. 1962	+	-	M	21	2	16	+	-	-	-
DARNAUD C. 1964	$\begin{array}{l} - \\ + \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	$\begin{array}{l} F \\ F \end{array}$	$\begin{array}{l} ? \\ 29\frac{1}{2} \end{array}$	$\begin{array}{l} 12 \\ 16 \end{array}$	$\begin{array}{l} + \\ 19 \end{array}$	$\begin{array}{l} + \\ + \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	
PODOLSKY S. 1964	+	-	$\left\{ \begin{array}{l} F \\ F \end{array} \right\}$	$\begin{array}{l} 18 \\ 28 \end{array}$	$\begin{array}{l} 5 \\ 3 \end{array}$	$\begin{array}{l} 18 \\ 17 \end{array}$	$\begin{array}{l} + \\ + \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	$\begin{array}{l} - \\ - \end{array}$	
ARNE L. 1968	+	-	F	33	2	24	24	-	-	-

TABLEAU N° 2 b

NOMBRE DE CAS	DS + AO
FAMILIAUX	6
ISOLES	5
TOTAL	11



TABLEAU N° 3

DS - AO associé à une rétinite pigmentaire atypique
s'intégrant dans un syndrome ou une maladie déterminé :

- . Syndrome d'Alstrôm : 3 cas
- . Syndrome de Laurence-Moon-Biedl :
1 cas
- . Maladie de Refsum : 2 cas.

TABLEAU N° 3

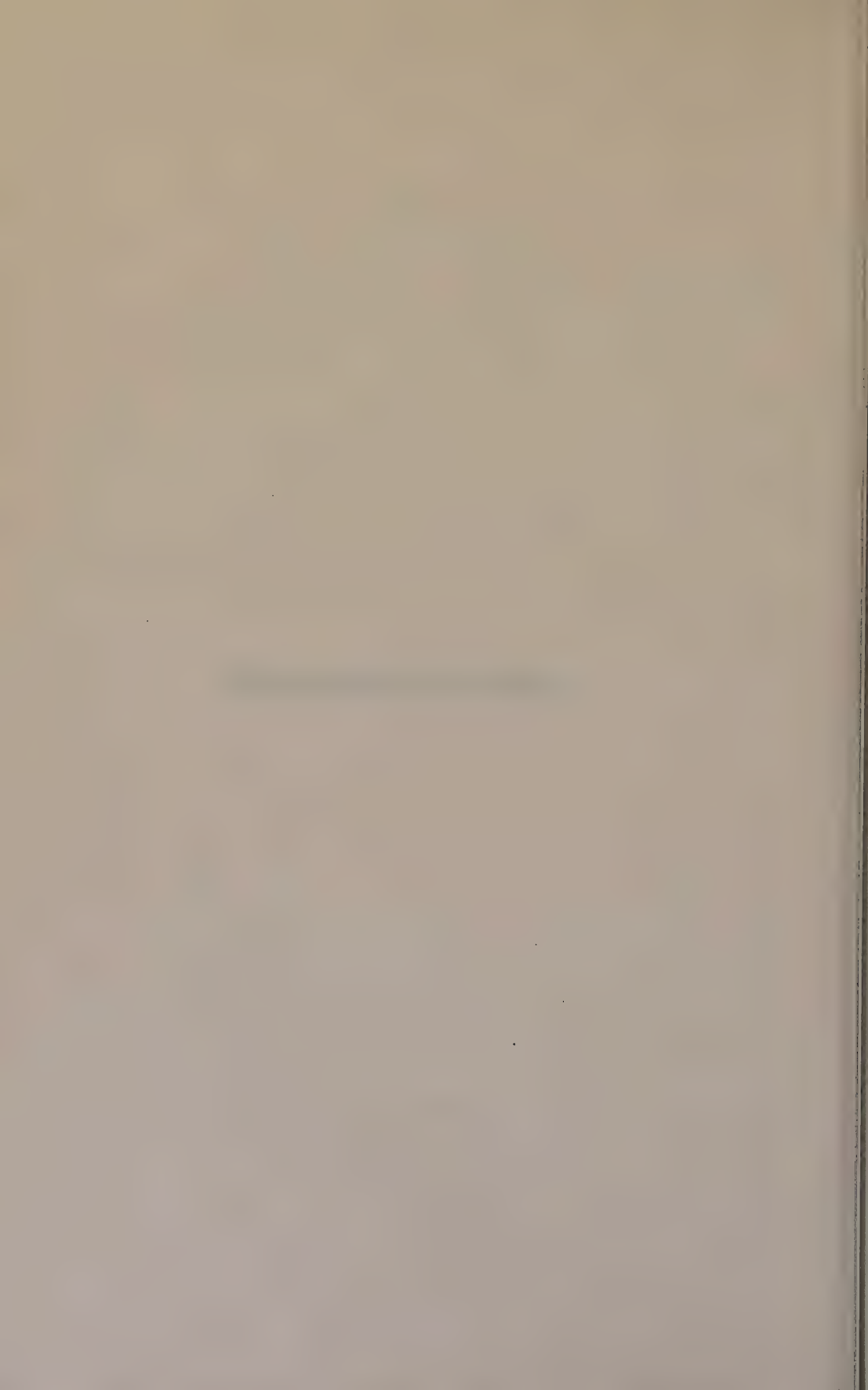
AUTEURS	CONSAN GUINITE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	SEXE	AGE	AGE de DECOUVERTE				SYMPTOMES ASSOCIES
					DS	AO	S	DI	
ALSTROM C.H. 1959	-	-	{ M F	32 ↑	27	10	+	-	Obésité ; Rétinite pigmentaire.
				16 ↑	+	10	+	-	Obésité ; Rétinite pigmentaire.
	+	-	M	25	25	14	+	-	Obésité ; Rétinite pigmentaire.
FRACCARO M. 1952	-	-	M	19 ↑	17	6	-	+	Syndrome de Laurence - Moon-Biedl.
HEYCOCK J.B. 1958	?	DIABETE	F	9	4	9	+	-	Maladie de Refsum.
TOUSSAINT 1963	?	-	F	5	5	5	+	-	Maladie de Refsum ; anémie.

	DS + AO	DS + AO + S	DS + AO + DI	DS + AO + S + DI	Total
FAMILIAUX	26	17	11	5	59
ISOLES	13	10	4	3	30
TOTAL	39	27	15	8	89

TABLEAU N° 3 c



ANALYSE DES RESULTATS



CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL

- Il nous semble logique d'établir une distinction entre :

- Les 77 cas du tableau n° 1 comportant l'association DS - AO plus éventuellement surdité et / ou diabète insipide mais sans autre syndrome défini ;

- Les 11 cas du tableau n° 2 associant DS - AO et maladie de Friedreich ;

- et les 6 cas du tableau n° 3 associant DS - AO mais également une rétinite pigmentaire atypique s'intégrant dans un syndrome ou une maladie définie.

Nous verrons les rapports qui peuvent exister entre ces 3 catégories de malades dans un chapitre particulier.

Dans un premier temps nos études statistiques porteront donc sur les cas du tableau n° 1.

- Sur un total de 77 cas, 72 ont été retenus ; en effet malgré leur grand intérêt théorique 5 cas ne sont pas comptabilisés en raison de l'absence, lors de la publication, d'un ou des deux symptômes fondamentaux par définition (DS et /ou AO) malgré la présence, parfois de surdité ou de diabète insipide et toujours (sauf Demailly cas n° 2) d'autres membres de la fratrie atteints du syndrome caractéristique.

Il s'agit des cas suivants :

Schaw n° 1 : femme de 28 ans DS + S

Stoppoloni n° 2 : malade de 9 ans DS + DI
 Demailly n° 2 : garçon décédé à 14 ans AO + S,
 DS incertain.
 Herrera-Pombo n° 4 : fille de 14 ans DI
 Goddon n° 3 : fille de 5 ans DS.

I - CAS FAMILIAUX ET CAS ISOLÉS.

- Les 72 cas concernent 44 familles.
- 50 cas (environ 70%) sont familiaux et concernent 22 familles.
- 22 cas (environ 30%) sont isolés et se rapportent évidemment à 22 familles.

La maladie a donc un caractère familial très marqué puisque dans 70% des cas publiés plusieurs membres de la même fratrie sont atteints;

II - REPARTITION SELON LE SEXE.

Sur 72 sujets :
 38 sont du sexe masculin
 et 33 de sexe féminin.
 Il n'y a donc pas prédominance de sexe.

III - FREQUENCE DES DIVERS SYMPTOMES.

A. / Fréquence de chacun des principaux troubles observés.

1. / Le diabète sucré et l'atrophie optique sont présents, par définition, dans les 72 cas (100%).
2. / Une surdité est observée dans 30 cas soit environ 42%.
3. / Un diabète insipide se rencontre dans 22 cas soit environ 30%.
4. / Des troubles neurologiques divers sans rapport apparent avec le diabète sont signalés dans 14 cas soit environ 20%.
5. / Des troubles urologiques sont présents dans 12 cas soit 17%.
6. / Enfin des troubles gonadiques sont observés dans 11 cas soit 15%.

En résumé deux symptômes sont souvent associés au diabète sucré et à l'atrophie optique; il s'agit d'une

surdité et d'un diabète insipide.

B. / Répartition selon le type d'association symptomatique.

DS + AO	=	28 cas	(40%)
DS + AO + S	=	22 cas	(30%)
DS + AO + DI	=	14 cas	(20%)
DS + AO + S + DI	=	8 cas	(10%)

IV - CHRONOLOGIE DES SYMPTOMES.

A. / Le diabète sucré.

— Age de découverte (Fig n° 1)

Dans la majorité des cas le diabète est découvert entre 2 et 10 ans, parfois dans la deuxième décade de la vie, exceptionnellement ensuite.

— L'âge moyen de découverte est de 8 ans 1/2

— Les âges extrêmes de découverte sont :

- . de 2 ans (Saraux n° 4 ; Goddon n° 1 ; Rose n° 1).
- . et de 32 ans (Herrera - Pombo n° 5).

B. / L'atrophie optique.

— Age de découverte (Fig. n° 2).

Dans la majorité des cas l'atrophie optique est découverte entre 5 et 15 ans, quelquefois avant 5 ans, parfois après 15 ans.

— L'âge moyen de découverte est de 9 ans 1/2

— Les âges extrêmes de découverte sont :

- . de 4 ans (Rose n° 7 ; Bretz n° 4)
- . et de 32 ans (Herrera - Pombo n° 5).

C. / La surdité.

— Age de découverte (Fig. n° 3).

Il est extrêmement variable, il n'existe pas de pic de fréquence.

— L'âge moyen de découverte est de 15 ans.

— Les âges extrêmes sont :

- . de 2 ans (Herrera - Pombo n° 6).
- . et de 28 ans (Tumbridge n° 2 ; Rose n° 4)

D. / Le diabète insipide.

— Age de découverte (Fig. n° 4)

Le diabète insipide survient essentiellement avant 15 ans.

- L'âge moyen de découverte est de 9 ans.
- Les âges extrêmes sont :
 - . de 3 ans (Raiti n° 1)
 - . et de 16 ans (Herrera - Pombo n° 2)

E. / Récapitulation. Commentaires.

1. / Le diabète sucré est habituellement le premier symptôme. Il apparaît en moyenne à 8 ans 1/2.

2. / L'atrophie optique est découverte en moyenne à 9 ans 1/2 soit un an après le diabète.

Dans 11 cas cependant l'AO précède le DS.

3. / L'ordre d'apparition du diabète insipide et de la surdité est plus difficile à préciser.

— Le diabète insipide.

• Nous avons vu que le DI, lorsqu'il existe, est découvert en moyenne à 9 ans ; lorsqu'il n'est pas apparu passé 15 - 20 ans il semble ne devoir jamais survenir.

A première vue le DI apparaît donc 6 mois après la découverte du DS et 6 mois avant celle de l'AO.

• En réalité si l'on examine exclusivement les cas comportant un DI l'on remarque que ce dernier est découvert en moyenne 2 ans après le DS et 1 an 1/2 après l'AO. (moyenne établie sur 19 cas associant DS + AO + DI + S sur un total de 22, dans 3 cas les âges de découverte du DI et/ou du DS et de l'AO ne sont pas précisés).

• En conclusion il est difficile d'interpréter ces statistiques car il est bien évident que le syndrome polyuro-polydipsique constaté initialement sera d'abord mis sur le compte d'un diabète sucré à la vue d'une glycosurie et d'une glycémie élevée et ce n'est que dans un deuxième temps, le diabète sucré étant traité et la polyurie persistant que l'on pensera au diabète insipide.

D'autre part des cas indiscutables de précession du DI sur le DS existent et seront analysés plus loin (3 cas).

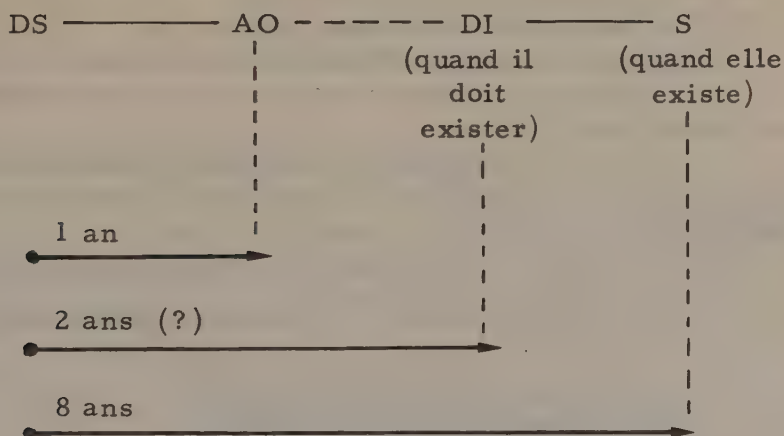
— La surdité.

• Nous avons vu que la surdité était découverte en moyenne à 15 ans soit, à première vue, 6 - 7 ans après le DS et 5 - 6 ans après l'AO.

• Si l'on étudie exclusivement les cas s'accompagnant de surdité (30 sujets associent DS + AO + S + DI, 21 sont étudiés car dans 9 cas l'âge de découverte de la surdité n'est pas précisé) l'on peut se rendre compte que la surdité est découverte en moyenne 8 ans après le DS et 3 ans 1/2 après l'AO.

Dans ce cas les deux ordres d'étude se recoupent à peu près et l'on peut dire que la surdité survient en général après le DS et l'AO. Cette dernière peut cependant précéder le DS (3 cas), l'AO (4 cas) et le DI (1 cas).

EN RESUME ET TRES SCHEMATIQUEMENT l'évolution habituelle de la maladie semble obéir à la figure suivante :



MAIS NOMBREUSES SONT LES EXCEPTIONS A CETTE REGLE ET LES DIVERS SYMPTOMES PEUVENT EN FAIT SE SUCCEDER DANS N'IMPORTE QUEL ORDRE.

ANALYSE APPRONFONDIE DE CHAQUE SYMPTOME

I - LE DIABETE SUCRE.

A. / Rappel des notions précédemment acquises.

1. / Age de découverte (Fig. n° 1).

Essentiellement entre 2 et 10 ans avec une moyenne de 8 ans 1/2 et des extrêmes de 2 et 32 ans.

2. / Chronologie par rapport aux autres symptômes.

En général le diabète apparaît en premier mais l'atrophie optique, la surdité et le diabète insipide peuvent le précéder.

B. / Circonstances de découverte.

— Non mentionnées dans 39 cas.

— Sur des signes cliniques dans 26 cas :

• Signes cardinaux (polyphagie, polyurodipsie, amaigrissement) : 20 cas ;

• Acido-cétose : 5 cas dont 2 accidents cétosiques graves (Barjon n° 1 et 3) et 3 comas diabétiques (Rose n° 1 ; Cordier n° 4 ; Jean n° 1) ;

• Syndrome de Mauriac : 1 cas (Saraux n° 1).

— Lors d'un examen systématique dans 7 cas.

C. / Antécédents familiaux de diabète.

— Retrouvés dans 32 cas (46%).

— Non retrouvés dans 37 cas (54%).

— Non mentionnés dans 3 cas.

D. / Traitement institué.

1. / Tous les malades ont été soumis à une insulinothérapie associée ou non à un régime sauf le cas n° 1 de Rorsman dont le diabète a été découvert à 17 ans, chez qui un essai de Tolbutamide n'influait pas la glycémie qui redevenait normale avec 16 unités d'insuline ; cependant le malade a refusé l'insulinothérapie et un régime seul a été institué maintenant la glycémie aux alentours de 1,40 g/l. sans glycosurie.

Le cas n° 4 de Saraux a été traité de 2 ans 1/2 à 6 ans successivement par le Chlorpropamide, l'association Diméthylbiguanide - Tolbutamide et la Phenformine puis à partir de 6 ans par l'insuline.

-2. / Dose d'insuline.

Dans 26 cas les doses d'insuline sont précisées.

— La dose moyenne journalière utilisée est de 50 unités pour un âge moyen de 17 ans.

— Doses extrêmes.

• Les trois cas de Schaw ont été soumis aux doses les plus importantes :

n° 1 = à 8 ans régime + insuline, bon contrôle ; depuis la puberté le contrôle est moins satisfaisant avec 104 unités d'insuline ;

n° 2 = à 17 ans l'équilibration est bonne mais nécessite 72 unités + le régime ;

n° 3 = à 13 ans bon contrôle mais 64 unités + régime.

• A l'inverse nous avons vu que le jeune homme de Rorsman n° 1 âgé de 18 ans était équilibré par le régime seul.

E. / Equilibration du diabète.

Sur 39 cas où celle-ci est précisée elle se révèle :

— mauvaise dans 8 cas dont 4 sans coma, 2 avec comas céto-siques et 2 avec comas acido-céto-siques et hypoglycémiques (diabète instable : Bonnet ; Goddon n° 1) ;

— passable dans 13 cas dont 1 avec coma hypoglycémique (Lestradet n° 2) ;

— bonne dans 18 cas dont 4 avec comas hypoglycémiques (Rose n° 1 ; Ikkos n° 2 ; Saraux n° 1 ; Lestradet n° 1).

Au total dans la grande majorité des cas (80%) l'équilibration est bonne ou correcte. Dans 4 cas seulement un coma acido-céto-sique unique ou multiple est venu émailler l'évolution du diabète traité. Dans 7 cas des accidents hypoglycémiques sont rapportés : 2 sont des diabètes instables ayant fait également des comas diabétiques, 5 sont bien ou a peu près bien équilibrés.

D'autre part la bonne équilibration ne dépend pas de la dose d'insuline comme le montrent les cas de Rorsman n° 1 (bien équilibré avec régime seul), Wolfram n° 2 (bien équilibré avec 20 unités) et ceux de Rose n° 5 (mal équilibré avec 76 unités) et Schaw n° 1 (contrôle passable avec 104 unités).

F. / Les complications dégénératives.

1. / La rétinopathie.

— Des anomalies vasculaires rétiniennes sont notées 12 fois.

. Walsh : à 16 ans, après 7 ans d'évolution apparente du diabète : quelques hémorragies, vaisseaux rétrécis.

. Rose n° 1 : à 15 ans, après 13 ans d'évolution : vaisseaux rétiniens tortueux.

. Rose n° 2 : à 17 ans, après 7 ans d'évolution : veines un peu dilatées, une hémorragie superficielle près de la papille gauche.

. Rose n° 6 : à 23 ans, après 9 ans d'évolution : petites hémorragies profondes des veines et microanévrismes autour de la macula.

. Rose n° 7 : à 17 ans, après 14 ans d'évolution : vaisseaux, spécialement **les artères**, rétrécis.

. Rorsman n° 3 : à 24 ans, après 10 ans d'évolution : rétinopathie avancée ; hémorragies et exsudats ; oedème maculaire bilatéral marqué ; vaisseaux tortueux.

. Rorsman n° 4 : à 30 ans, après 14 ans d'évolution : OD exsudats, 2 microanévrismes, petite hémorragie. OG quelques exsudats.

. Bonnet : à 23 ans, après 14 ans d'évolution : microanévrismes, hémorragies, rares exsudats.

. Cordier n° 1 : à 27 ans, après 8 ans d'évolution : quelques microanévrismes.

. Saraux n° 1 : à 27 ans, après 19 ans d'évolution : artères brillantes + 3 petits microanévrismes.

. Herrera - Pombo n° 1 et 2 : rétinopathie diabétique.

— Sur 70 malades dont la durée d'évolution moyenne du diabète est de 8 ans 1/2 nous trouvons donc 12 rétinopathies diabétiques soit environ 16%.

Or, selon la statistique de Waite et Beetham (104) 20,5% des diabétiques ont une rétinopathie entre 5 et 10 ans d'évolution de leur maladie.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux pourcentages et nous pouvons conclure que la rétinopathie n'est ni plus ni moins fréquente dans notre série que chez les diabétiques du tout venant.

2. / La glomérulopathie.

— Des signes d'atteinte rénale sont notés 5 fois.

. Wolfram n° 2 : à 15 ans (5 ans après le début apparent du diabète), oedème périodique péri-oculaire, protéinurie : traces.

. Raiti n° 1 : à 11 ans (après 2 ans d'évolution du diabète) ponction - biopsie rénale : glomérulosclérose diabétique débutante.

. Raiti n° 2 : à 14 ans (après 9 ans d'évolution) clearance de la créatinine 63 ml/mm, PBR glomérules et tubes normaux.

. Bonnet : à 23 ans (après 14 ans d'évolution) glomérulosclérose diabétique (PBR).

. Ikkos n° 1 : à 20 ans (après 13 ans d'évolution) petite protéinurie ; néphographie isotopique : diminution modérée, bilatérale et symétrique de la capacité fonctionnelle des reins.

— La glomérulosclérose diabétique, tout au moins dans son expression clinique (seulement 3 PBR pratiquées) est donc rare après une évolution moyenne de 8 ans 1/2 comme dans le type commun de diabète insulino-dépendant.

G. / Pathogénie du diabète sucré.

Le fait que le diabète sucré s'accompagne d'atrophie optique et parfois d'atteinte d'autres structures nerveuses comme le VIII (surdité neurogène) ou l'axe hypothalamo-posthypophysaire (diabète insipide) amène à se poser le problème de la pathogénie du diabète.

Trois hypothèses peuvent être formulées :

- DS neurogénique ;
- . DS dû à un adénome éosinophile hypophysaire sécrétant de l'hormone de croissance ;
- . ou DS "idiopathique" commun considéré comme une pancréatopathie β Langerhansienne primitive héréditaire.

1. / Diabète sucré neurogénique.

— Claude Bernard a le premier ouvert la voie du problème des relations existants entre le système nerveux central et le métabolisme glucidique en montrant que la piqure du plancher du 4ème ventricule entraînait de façon constante une hyperglycémie et une glycosurie chez l'animal. Le système sympathique est hyperglyc-

miant ; une stimulation d'origine quelconque, corticale par exemple, agit sur le centre adrénalino-sécréteur bulbaire ; l'influx est alors transmis à la médullo-surrénale par le nerf splanchnique ; il y a décharge d'adrénaline et hyperglycémie par glycogénolyse hépatique et inhibition de l'insulino-sécrétion (les α récepteurs diminuent l'insulino-sécrétion et ils prédominent sur les β récepteurs insulino-sécréteurs ; Porte). Ainsi s'expliquait la glycosurie constatée par Claude Bernard.

A l'inverse la voie para-sympathique correspond au système insulino-sécréteur ; Zung et La Barre ont montré (1927) que l'excitation du vague déclenchait une sécrétion d'insuline.

Les centres hypothalamiques dominant et contrôlent ces deux systèmes, la stimulation du noyau antérieur médian entraîne des réponses de type sympathique, celle des noyaux latéraux et postérieurs des réponses de type para-sympathique.

Le rôle d'une perturbation des centres hypothalamiques commandant le système splanchnique est donc bien évident mais en dehors de l'action de l'hypothalamus sur ce système l'on a pu mettre en évidence une relation directe avec le métabolisme des hydrates de carbone et le déclenchement possible du DS :

- . des lésions du tuber et plus particulièrement du noyau para-ventriculaire entraînent une glycosurie (Camus, Roussy, Gournay et Legrand) ;

- . l'atteinte élective de l'hypothalamus antérieur si elle est bilatérale entraîne une hyperglycémie (Ingram et Barris).

Le mécanisme du diabète dans ces cas expérimentaux est inconnu ; il convient de faire le rapprochement avec les diabètes observés au cours des tumeurs cérébrales, des encéphalites, des méningites, des hémorragies méningées et des traumatismes crâniens (cas de Chute : DS et DI survenant quelques semaines après un traumatisme crânien et s'accompagnant ensuite d'une AO bilatérale ;).

— Néanmoins, contre cette hypothèse de diabète neurogénique, on peut objecter :

- que les diabètes survenant dans ces cas expérimentaux ou cliniques sont particuliers, le plus souvent transitoires notamment, et ne ressemblent donc pas tout à fait au diabète commun.

- Comment expliquer d'autre part qu'un diabète permanent ne soit pas plus fréquent dans les syndromes neurologiques ?

2. / Diabète sucré dû à un adénome éosinophile hypophysaire.

— Natelson (75) a décrit le cas d'un sujet atteint d'acromégalie et présentant un diabète sucré et insipide ; le DS s'explique par les actions métaboliques de la STH et le DI par la compression de l'axe hypothalamo-post hypophysaire entraînée par la tumeur responsable.

— S'il est concevable que l'adénome puisse également comprimer le chiasma et entraîner une atrophie optique bilatérale, la surdité par contre ne peut relever d'un tel processus.

Par ailleurs dans aucun de nos cas existe de gigantisme ou de dysmorphie acromégalique et la malade de De Lawter (30) a qui l'on a pratiqué une craniotomie n'avait pas de tumeur hypophysaire. De plus l'acromégalie n'est pas une maladie familiale.

3. / Diabète sucré commun insulino dépendant héréditaire.

— Tout le monde s'accorde depuis Morton (1696) sur le fait que le diabète est héréditaire. Le mode de transmission est controversé mais la plupart des auteurs pense qu'il s'agit d'un gène récessif autosomal (Rimoin 83 ; Pincus 77 ; Fraser 44).

— Comme nous le reverrons dans l'étude génétique ce mode de transmission peut s'appliquer au syndrome que nous étudions :

- fréquence des antécédents familiaux de diabète,
- fréquence de la consanguinité,
- égale fréquence d'atteinte des deux sexes.

D'autre part le diabète entrant dans le cadre du syndrome a tous les autres caractères du diabète insulino-dépendant commun.

H. / CONCLUSION.

Rien ne permet de distinguer le diabète insulino-dépendant faisant partie du syndrome que nous étudions du diabète insulino-dépendant isolé commun.

°

°

°

II - LES TROUBLES VISUELS

A. / L'ATROPHIE OPTIQUE

Il s'agit d'une atrophie optique primitive bilatérale. Le terme d'AO primitive est un terme d'ophtalmoscopie nullement synonyme d'AO idiopathique ; il signifie seulement :

- . que les papilles sont décolorées (atrophie optique)
- . et que les bords papillaires sont inchangés (primitive) ; c'est une atrophie à bords nets, aucun remaniement n'est constaté au niveau du pourtour de la papille. Au contraire l'AO dite secondaire succède à un oedème papillaire et les bords du disque sont flous, irréguliers, mal limités.

1. / Découverte.

— Circonstances de découverte.

★ L'AO stricto sensu nécessite par définition pour être diagnostiquée un examen ophtalmoscopique qui met en évidence une décoloration plus ou moins importante, plus ou moins complète des papilles optiques. Cette manifestation peut-être le premier symptôme de l'AO le sujet n'accusant aucun signe fonctionnel ; ce sera alors une découverte d'examen systématique. A l'inverse un patient peut se plaindre d'une baisse d'acuité visuelle depuis un laps de temps variable quelquefois difficile à évaluer par le malade lui-même et l'examen du fond d'oeil révélera la pâleur papillaire.

★ Analyse des diverses circonstances de découverte de l'AO chez les 72 malades atteints de l'association DS - AO.

• Dans 13 cas les circonstances de découverte ne sont pas précisées.

• Dans 9 cas il s'agit d'une découverte d'examen systématique, le patient n'ayant pas la sensation de baisse de vision.

- Une pâleur papillaire peut-être découverte alors que l'AV objective, mesurée est encore normale : 8 cas (Rorsman n° 2 ; Ambro n° 2 ; Rose n° 4 ; Saraux n° 3 ; Goddon n° 1 et 4 ; Lestradet n° 1 et 2).

- Deuxième éventualité. Le sujet ne se plaint pas de baisse de vision, l'examen montre une diminution objective d'AV mais pas d'anomalie papillaire: 1 cas (Rorsman n° 1 : à 14 ans AV 7/10 des deux yeux, FO normaux ; à 17 ans AV 5/10 des deux yeux, papilles pâles).

Ces cas n'auront pas d'étiquette étiologique jusqu'au jour où la décoloration papillaire sera constatée. Il est cependant logique (et alors même qu'il n'existe pas d'AO au sens strict du terme) de considérer que la baisse objective de l'AV constitue la première manifestation de l'atteinte optique.

- Troisième éventualité que l'on peut envisager : découverte d'une décoloration papillaire alors qu'il n'existe pas de sensation de baisse de vision mais l'examen met en évidence une baisse objective de l'AV. Nous n'avons pas retrouvé de cas répondant à cette éventualité.

• Dans 50 cas c'est-à-dire la grande majorité la découverte de l'atteinte optique a été faite en raison d'un signe fonctionnel : la sensation de baisse d'acuité visuelle.

- Première éventualité 50 cas.

La malade ou son entourage a remarqué une baisse de vision remontant plus ou moins loin dans le temps ; il n'y a pas eu de FO pratiqué immédiatement ; cette baisse de vision sera rapportée à posteriori à l'AO lorsque celle-ci aura été constatée au FO pratiqué plus ou moins longtemps après le début des troubles. Là également il est logique d'interpréter la sensation de baisse d'acuité visuelle comme le premier symptôme de l'atteinte optique cela ne signifiant évidemment pas que la décoloration des disques survienne après le début de la baisse de vision.

- Deuxième éventualité théorique.

On peut imaginer qu'un sujet se plaigne de baisse d'acuité visuelle alors même que l'ophtalmoscopie ne découvre pas d'anomalie papillaire immédiatement mais que les examens postérieurs révèlent une décoloration des papilles.

Cette éventualité n'a jamais été signalée dans les observations publiées.

En résumé l'AO est généralement découverte à propos de la sensation subjective de baisse d'acuité visuelle, rare-

ment par l'examen ophtalmologique systématique. Or comme nous le verrons l'acuité visuelle est longtemps relativement conservée alors même que la décoloration papillaire est importante ; le début réel de l'atteinte optique est donc plus précoce que l'analyse qui va suivre concernant l'âge de découverte de l'AO ne le laisserait croire.

— Age de découverte (Fig. n° 2).

Nous avons établi les statistiques en prenant pour âge de découverte l'âge auquel le premier symptôme est apparu ou a été découvert que ce soit :

- . la sensation de baisse visuelle
- . ou la constatation lors d'un examen systé-

matique de diminution de l'AV objective et / ou de décoloration papillaire.

Comme nous venons de la voir l'âge de découverte ainsi déterminé ne coïncide pas avec l'âge d'installation de l'AO qui est plus précoce.

Les choses étant ainsi précisées il apparaît que dans la majorité des cas l'AO est découverte entre 5 et 15 ans, quelquefois avant 5 ans, parfois après 15 ans avec une moyenne de 9 ans 1/2 et des extrêmes de 4 et 32 ans.

— Etude comparative des âges de découverte de l'AO et des autres symptômes.

• Par rapport au diabète sucré.

L'AO est en général découverte après le DS. Sur 67 cas, 56 fois l'AO est découverte après le DS et 11 fois l'AO précède le diabète (Gregg n° 1 ; Wolfram n° 2, Tyrer n° 1 ; Rose n° 4 et 6 ; Rorsman n° 1 ; Grosz ; Cordier n° 2 ; Bretz n° 2 ; Ikkos n° 3 ; De Sanctis). Le cas n° 2 de Wolfram est particulièrement intéressant ; l'AO fut découverte à 6 ans, le DS à 10 ans ; à plusieurs reprises entre 6 et 10 ans des examens d'urine et de sang n'avaient pas mis en évidence de glycosurie ni de glycémie élevée ; La précession de l'AO sur le DS est donc ici absolument indiscutable. Il n'en est pas tout à fait de même pour les dix autres cas où il ne semble pas y avoir eu d'étude du métabolisme glucidique au moment ou dans les années immédiates suivant la découverte de l'atrophie optique.

En moyenne l'AO est découverte 1 an après le DS.

Valeurs extrêmes :

AO découverte 6 ans avant le DS (Rose n° 6 ; Brety n° 2).

AO découverte 14 ans après le DS (Rorsman n° 4).

● Par rapport au diabète insipide.

Le DI quand il existe est en général découvert avant l'AO. Dans les 19 cas où existe un DI et où les âges de découverte de l'AO et du DI sont précisés, 12 fois le DI est découvert avant l'AO, 4 fois après et dans 3 cas la découverte est concomitante.

En moyenne le DI est découvert à 9 ans, l'AO à 11 ans soit 2 ans plus tard.

Valeurs extrêmes :

DI découvert 9 ans avant l'AO (Raiti n° 2 ; Ikkos n° 1).

DI découvert 6 ans après l'AO (Brety n° 2).

● Par rapport à la surdité.

La surdité quand elle existe est en général découverte après l'AO. Sur les 21 cas comportant une surdité et où sont précisés les âges de découverte de l'AO et de la surdité, 15 fois l'AO précède la surdité, 4 fois c'est l'inverse et dans 2 cas la découverte est concomitante.

En moyenne l'AO est découverte à 12 ans 1/2, la surdité à 15 ans soit 2 ans 1/2 plus tard.

Valeurs extrêmes :

S découverte 15 ans avant l'AO (Rose n° 4).

S découverte 18 ans après l'AO (Herrera-Pombo n° 5).

En résumé l'AO est découverte le plus souvent entre 5 et 15 ans, en règle après le DS, après le DI quand il existe et avant la surdité quand elle existe mais nombreuses sont les exceptions à cette règle et tous les modes chronologiques peuvent se voir.

2. / Aspect de la papille.

— Dans tous les cas il s'agit d'une AO incontestablement primitive, à bords nets, bilatérale et symétrique. Le cas n° 6 de Rose a à 13 ans une AO unilatérale droite mais à 23 ans l'AO est bilatérale.

Elle est habituellement totale intéressant toute la surface papillaire au bout d'un certain temps d'évolution ;

au début elle peut cependant intéresser seulement le secteur temporal puis diffuser uniformément à toute la papille ; plus rarement (Rose n° 3 ; Cordier n° 1) elle est totale mais prédomine dans le secteur temporal.

— L'évolution de la décoloration papillaire est parallèle à la détérioration visuelle chez un même malade mais l'aspect de la papille est très variable d'un malade à l'autre pour la même acuité visuelle. Schématiquement on peut quand même retenir ces valeurs moyennes :

Pour 6/10 : pâleur temporelle légère.

Pour 4/10 : pâleur diffuse légère.

Pour 2/10 : pâleur diffuse franche.

Pour $\leq 1/10$: papille porcelainée à contours tranchés.

En général donc on constate qu'une AO évoluée a une AV relativement bonne par rapport à l'altération des disques que l'on constate à l'ophtalmoscope (comme dans le tabés par exemple) mais il existe des cas où l'AV est basse alors que la papille est seulement légèrement pâle :

Wolfram n° 1 - AV 2/10 ; FO AO partielle.

Wolfram n° 3 - AV 2/10 ; FO papilles pâles.

Cordier n° 1 - AV 1/20 ; FO AO prédominant dans le secteur temporal.

Rose n° 3 - AV 1/60 ; FO papilles pâles, plus marqué du côté temporal.

Ambro n° 1 - AV 2/10 ; FO papilles pâles.

De même l'AV peut commencer à diminuer alors que les papilles sont normales :

Rorsman n° 1 AV 7/10 ; FO normaux.

Rose n° 6 AV œil G. 5/10 ; FO papille gauche normale.

Raiti n° 2 AV 6/10 ; FO normaux ; dans ce dernier cas il est vrai nous ne savons pas si un examen ultérieur a décelé une AO et nous ne pouvons pas rattacher de manière formelle la baisse de vision à une AO débutante.

3. / L'acuité visuelle.

Nous avons vu que la découverte de l'AO se fait généralement lorsque la sensation subjective de baisse d'AV, qui correspond en moyenne à une acuité de 6/10,

amène le malade à consulter.

— Evolution de 10 à 6 dixièmes.

La baisse d'AV est généralement infraclinique aussi est-il difficile d'en préciser la vitesse d'évolution. Il existe cependant certains cas privilégiés qui peuvent permettre de l'estimer :

Cas n° 2 de Schaw : à 9 ans l'AV est normale, à 10 ans le patient se plaint de baisse de vision.

Cas n° 2 de Rorsman : à 18 ans AV et FO sont normaux, à 19 ans l'AV est normale mais les papilles sont légèrement pâles, à 20 ans AV 7/10.

Cas n° 1 de Goddon : à 5 ans l'AV et le FO sont normaux, à 8 ans l'AV est normale mais les papilles sont pâles, à 9 ans l'AV diminue.

Cas n° 4 de Goddon : à 5 ans 1/2 l'AV et le FO sont normaux, à 6 ans l'AV est normale mais les papilles sont pâles, à 7 ans 1/2 l'AV diminue et il existe une AO.

Cas n° 1 de Lestradet : à 11 ans l'AV est satisfaisante mais il existe une pâleur papillaire, à 12 ans la vision commence à diminuer.

Cas n° 2 de Lestradet : à 11 ans l'AV est normale les papilles sont pâles, à 12 ans l'AV diminue.

Ces faits suggèrent que la pâleur papillaire s'installe en un an environ alors que la vision demeure normale ; la sensation de baisse de vision surviendrait un an plus tard.

Au total deux ans seraient nécessaires pour que l'acuité visuelle diminue de 10 à 6/10. En fait les variations individuelles sont probablement importantes et il faut accueillir ce chiffre avec réserve.

— Evolution de l'acuité visuelle de 6 à 1 dixième.

• Sur 19 malades dont la première AV était de 6/10 et dont l'âge où l'AV est de 1/10 est précisé, 3 perdent les 5/10 en un an, 6 en deux ans, 3 en trois ans, 3 en quatre ans, 2 en cinq ans, 1 en huit ans et 1 en neuf

ans. La chute de 6 à 1/10 se fait donc en moyenne en 3-4 ans et l'on peut estimer que la perte d'AV est de 1 ou 2 dixièmes par an.

● Les trois cas dont l'évolution détaillée de l'acuité visuelle est connue semblent bien confirmer ce fait :

Cas n° 1 de Barjon : à 5 ans 6/10, à 6 ans 5/10, à 8 ans 3/10, à 9 ans 3/10, à 10 ans 1/10.

Cas n° 1 de Demailly : à 16 ans 5/10, à 17 ans 5/10, à 18 ans 5/10, à 19 ans 3/10, à 20 ans 1/10.

Cas n° 2 de Saraux : à 8 ans 6/10, à 9 ans 4/10, à 10 ans 3/10, à 11 ans 1/10.

— Evolution de l'acuité visuelle de un dixième à la simple perception de mouvement des doigts, des mains ou de la lumière.

● Neuf cas rendent compte de la vitesse de cette évolution.

Wolfram n° 1 : à 11 ans 2/10, à 18 ans peut seulement compter les doigts.

Wolfram n° 2 : à 10 ans 1/10, à 15 ans perception lumineuse à droite, voit les objets bouger à gauche.

Tunbridge n° 1 : à 25 ans 1/20, à 34 ans cécité complète.

Jean n° 1 : à 15 ans 3/10 à droite, 2/50 à gauche, à 16 ans presque aveugle.

Jean n° 2 : à 15 ans 1/2 2/10 à droite, 2/50 à gauche, à 16 ans cécité quasi complète.

Barjon n° 1 : à 10 ans 1/10, à 16 ans perception lumineuse.

Barjon n° 3 : à 12 ans 1/10, à 19 ans perception lumineuse.

Bretzn° 1 : à 10 ans 1/10, à 16 ans peut seulement compter les doigts.

Goddon n° 1 : à 10 ans 1/10, à 13 ans 1/2 1/20, à 17 ans cécité quasi complète.

● La durée moyenne d'évolution d'une acuité visuelle de 1/10 à la simple perception lumineuse c'est-à-dire à la cécité quasi-complète se fait donc en 5 années environ.

— Evolution de la simple perception lumineuse à la cécité complète.

Seul le cas n° 1 de Tunbridge a une cécité complète à 34 ans, 22 ans après la découverte du diabète, 10 ans après celle de l'atrophie optique alors que l'acuité visuelle était de 3/10.

— Au total.

● L'évolution de l'atrophie optique est grave et progressive aboutissant à la cécité quasi-complète en une dizaine d'années en moyenne.

Certains sujets ont une évolution plus rapide :

Jean n° 1 à 10 ans FO normal ; à 13 ans voit mal les couleurs puis l'acuité visuelle diminue ; à 16 ans le patient est presque aveugle.

Jean n° 2 à 15 ans sensation de baisse visuelle ; à 16 ans cécité quasi-complète.

D'autres ont une évolution plus lente :

Rose n° 4 à 10 ans constatation d'une atrophie optique et d'une acuité visuelle diminuée ; à 28 ans le sujet travaille comme typiste ; la vision est réduite à la perception lumineuse.

Bretz n° 2 à 4 ans l'entourage remarque une baisse de vision ; à 22 ans perception lumineuse.

● L'âge moyen de survenue d'une acuité visuelle de 1/10 est de 15 ans avec des extrêmes de 10 à 23 ans ; le diabète a été découvert en moyenne 7 ans 1/2 plus tôt avec des extrêmes de 1 et 17 ans auparavant.

4. / Le champ visuel.

Il a été procédé à une étude du champ visuel dans 35 des 72 cas étudiés. Dans les 37 autres cas soit nous n'avons pas de renseignement, soit la campimétrie n'a pas été pratiquée ou il a été impossible de la pratiquer en raison de l'importante diminution d'acuité visuelle.

— Largeur du champ visuel.

● 12 fois la largeur du champ visuel a été trouvée normale.

Dans 8 cas l'acuité visuelle est égale ou supérieure à trois dixièmes (une fois $3/10$; une fois $4/10$; trois fois $5/10$; une fois $6/10$ et une fois $7/10$).

Dans 4 cas la largeur du champ visuel est normale malgré une acuité inférieure ou égale à deux dixièmes (une fois $2/10$, une fois $1/10$, deux fois perception lumineuse : Barjon n° 3 et Saraux n° 2).

● Chez 23 malades il existe des altérations de la largeur du champ visuel.

★ Rétrécissement périphérique bilatéral et symétrique : 21 cas.

Champ visuel "défectueux" : 1 cas (Bretz n° 2).

Champ visuel discrètement amputé dans le segment temporal gauche : 1 cas (Goddon n° 4).

★ Parmi les rétrécissements concentriques bilatéraux :

- prédominance de l'atteinte d'un secteur visuel : plus marqué sur les champs temporaux 2 cas (Stambury n° 1 et 2) ; particulièrement marqué sur les hémichamps inférieurs 1 cas (Demailly n° 1).

- importance du rétrécissement :

non précisée dans 14 cas ; acuité visuelle moyenne de $1/10$ avec des extrêmes de $2/10$ et d'une vision réduite à la perception du mouvement des doigts ;

modérée dans 4 cas ; acuité visuelle moyenne comprise entre 2 et $3/10$ (une fois $5/10$; une fois $3/10$; une fois $2/10$ et une fois $1/20$) ;

très marquée dans 3 cas ; acuité visuelle moyenne comprise entre $1/10$ et $1/20$ ($1/10$, $4/50$, $1/50$).

- Les scotomes.

Ils sont retrouvés à dix reprises sur les 35 sujets examinés.

Dans 4 cas il s'agit d'un élargissement des tâches de Mariotte et dans 6 cas de scotomes centraux ou caco-centraux dont trois seulement sont de taille notable.

Deux patients présentent uniquement un petit scotome central alors que le champ visuel périphérique est normal.

AU TOTAL à partir d'un certain degré d'évolution de l'atro-

phie optique (lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à un dixième) les altérations du champ visuel sont pratiquement constantes ; celles-ci consistent essentiellement en une contraction concentrique bilatérale et symétrique s'accompagnant parfois de scotome central ou coecocentral.

5. / La vision des couleurs.

L'étude de la vision des couleurs a été effectuée dans 20 des 72 cas soit cliniquement soit à l'aide de différents tests. Dans les 50 autres cas soit nous n'avons pas de renseignements soit l'étude n'a pas été réalisée soit l'examen a été irréalisable en raison d'une acuité visuelle très faible.

— Un examen clinique isolé de la vision colorée a été réalisé 4 fois.

- Celui-ci s'est révélé normal dans un cas (Lestradet n° 2) ;

- anormal dans trois cas : Grosz (anormal sans précision) ; Jean n° 1 (trouble de la vision des couleurs avant que l'acuité visuelle ne commence à diminuer) ; Rose n° 6 (la cécité aux couleurs a été découverte alors que le sujet faisait des études de chimie).

Une telle étude est évidemment insuffisante car trop grossière pour déceler des troubles fins.

— Ce n'est que dans 16 cas que la vision des couleurs a été effectivement étudiée par différents tests. Les tests d'Ishihara et de Holgreen sont peu fiables dans les atrophies optiques et on leur préfère actuellement les épreuves à l'aide du Farnsworth 100 Hue et du Panel 15 qui permettent d'étudier les troubles acquis.

Dans les 16 cas étudiés la vision des couleurs a été trouvée perturbée.

- Il s'agit en général d'une dyschromatopsie importante, prédominant au début sur l'axe rouge-vert, aboutissant dans certains cas à une achromatopsie complète.

L'examen à l'anomaloscope qui permet de faire la discrimination entre dyschromatopsie acquise et congénitale a montré des troubles de type acquis dans les cas n°1 et 2 de Rorsman.

Cette dyschromatopsie peut s'observer alors que l'acuité visuelle est relativement conservée (7/10 pour le cas n° 2 de Rorsman, 5/10 pour le cas n° 1 du même auteur et pour le sujet n° 1 de Demailly). Cependant plus l'acuité visuelle est faible plus la vision colorée est perturbée.

Le trouble de la vision des couleurs est à mettre sur le compte de l'atrophie optique. En effet les AO primitives non héréditaires, les AO primitives héréditaires à transmission récessive y compris la maladie de Leber et les AO secondaires donnent une dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert pouvant évoluer vers l'achromatopsie complète ; c'est ce que nous observons effectivement ici. Les AO héréditaires dominantes ainsi que les AO avec dégénérescence rétinienne étendue s'accompagnent d'une dyschromatopsie acquise d'axe jaune-bleu. Les AO associés aux hérédo-ataxies peuvent donner soit l'un soit l'autre type de dyschromatopsie acquise (J. François 43).

● Certains cas cependant semblent associer à la dyschromatopsie acquise une dyschromatopsie congénitale.

Les deux frères de Barjon (n°1 et 2) présentent une achromatopsie complète alors que l'AV du deuxième sujet est de 3/10 ; le père et le grand oncle de ces deux frères ont une dyschromatopsie congénitale de type protan qui plaide en faveur d'une anomalie chromatique associée et non exclusivement secondaire à l'atrophie optique.

Cas n° 3 de Barjon ;

à 10 ans le sujet distingue mal les couleurs ;

à 17 ans l'électrorétinogramme montre en

ambiance photopique un tracé de morphologie normale mais d'amplitude subnormale et à l'obscurité après éblouissement de 3 mn. montre au stimulus rouge des réponses subnormales et au stimulus bleu des réponses normales ; cet aspect est compatible avec une simple protanopie expliquant les troubles précoces de la vision des couleurs ; malheureusement un examen de la vision colorée, envisagé à 19 ans a été impossible à réaliser en raison d'une vision réduite à la perception lumineuse..

Cas n°2 de Saraux ;

Le test de Panel met en évidence une dyschromatopsie d'axe rouge-vert mais l'anomaloscope montre curieusement une réponse de type deutéranopie congénitale traduisant peut-être une anomalie associée à la dyschromatopsie acquise dûe à l'atrophie optique.

Le cas n°1 de Lestradet a une dyschromatopsie congénitale de type protan ; le père a également une protanopie et il s'agit donc dans ce cas d'une dyschromatopsie sans rapport avec l'AO.

● Enfin Walsh et Ambro n° 1 signalent une perte de la vision centrale des couleurs ; ce trouble s'il peut-être mis sur le compte de l'AO peut également être attribué au diabète où il n'est pas rare de le rencontrer en dehors de toute atteinte patente du nerf optique.

AU TOTAL trois types d'altération de la vision des couleurs peuvent se rencontrer :

— dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert pouvant évoluer vers l'achromatopie complète en rapport direct avec l'atrophie optique ;

— dyschromatopsie congénitale de type deutan (vert) ou protan (rouge) associée à la dyschromatopsie acquise ; ce type de trouble est fréquent dans la population générale, il est héréditaire et sans rapport avec l'atrophie optique ;

— une perte de la vision centrale des couleurs, peut-être due à l'atrophie optique mais peut-être également au diabète sucré.

6. / Les pigmentations rétiniennes. L'électrophysiologie

Une atrophie optique peut-être descendante ou ascendante ; les AO descendantes frappent le neurone visuel entre la cellule ganglionnaire et le corps genouillé externe ; les AO ascendantes sont secondaires à une atteinte chorio-rétinienne qui peut-elle-même intéresser primitivement : soit les cellules ganglionnaires de la rétine, leurs axones dégénérant à leur tour jusqu'au ganglion géniculé ; soit l'épithélium sensoriel entraînant la dégénérescence des cellules ganglionnaires puis celle de leurs axones jusqu'au ganglion géniculé.

L'électrorétinogramme (ERG) étudie les réactions électriques de l'extrémité interne des cellules réceptives (cônes et bâtonnets, déflexion négative a) et du prolongement externe des cellules bipolaires (déflexion positive b); l'étude des potentiels à l'obscurité permet de distinguer les réponses photopiques et scotopiques. L'ERG est :

normal dans les AO descendantes et dans les AO ascendantes où la dégénérescence des cellules ganglionnaires est primitive ;

perturbé dans les AO ascendantes consécutives à des altérations atrophiques ou pigmentaires de la rétine où la lésion primitive intéresse l'épithélium sensoriel.

L'électrooculogramme (EOG) donne des résultats parallèles à ceux de l'ERG :

quand la lésion porte sur le II ou sur les voies optiques antérieures la valeur de base et la chute de l'électrooculogramme pendant l'adaptation à l'obscurité est normale ;

quand l'épithélium sensoriel rétinien est touché toutes les fonctions visuelles sont atteintes y compris la valeur de base.

Les potentiels évoqués occipitaux (PEO) sont altérés au cours des atteintes du nerf optique.

— Les pigmentations rétiniennes.

• Des pigmentations rétiniennes sont signalées dans 9 cas.

★ Dans 3 cas il s'agit de pigmentations très localisées ;

Ambro n° 1 : pigmentation maculaire bilatérale de type dégénératif ;

Bretz n° 1 : petite pigmentation juste en dessous de la macula droite ;

Saroux n° 4 : dépôt péri-papillaire jaunâtre non identifié.

★ Dans 6 cas les pigmentations sont plus diffuses ;

Rorsman n° 1, 2 et 3 : pigmentation éparsée de la rétine avec petits dépôts pigmentaires à la périphérie, fine pigmentation granulaire des maculae ;

Rose n° 6 : fine pigmentation granulaire aux maculae et à un moindre degré à la périphérie ; ERG absence

d'augmentation d'amplitude des complexes après l'adaptation à l'obscurité traduisant un trouble du fonctionnement scotopique.

Rose n° 7 : papilles atrophiques jaunâtres, pigmentation diffuse de la rétine avec petits agrégats de pigment au pôle postérieur devenant plus grossiers à la périphérie ; l'auteur attribue l'AO à la lésion rétinienne (AO ascendante).

Herrera-Pombo n° 5 : rétinite pigmentaire. Les cas n° 1 et 2 de Rorsman et le cas n° 2 de Saraux présentent une augmentation anormale du seuil visuel lors de l'adaptation à l'obscurité témoignant comme dans le cas n° 6 de Rose d'un dysfonctionnement scotopique. Cependant ce trouble est souvent signalé chez les diabétiques.

● Au total l'existence de pigmentations maculaires ou diffuse paraît indiquer que l'atteinte des voies optiques peut ne pas se limiter au neurone ganglionnaire et intéresser également l'épithélium sensoriel rétinien. Néanmoins on ne peut être formel à ce sujet étant donné l'absence d'examen complémentaires sophistiqués chez ces patients.

Il est intéressant toutefois de noter dès maintenant le rapprochement que l'on peut faire avec d'autres maladies associant un diabète, une rétinite pigmentaire atypique et des signes neurologiques divers.

— L'électrophysiologie

- Un ERG a été pratiqué chez 14 malades.

Dans 10 cas il a été normalement obtenu.

Dans 4 cas il a été altéré :

avec pigmentations rétinienne : 1 cas,

Rose n° 6 (dysfonctionnement scotopique) ;

sans pigmentation rétinienne : 3 cas ; les

3 sujets ont une dyschromatopsie congénitale :

Barjon n° 2 ERG : sans filtre normal, après interposition d'un filtre rouge aucune réponse ; protanopie congénitale (le père est protanope) ;

Barjon n° 3 ERG : en ambiance lumineuse photopique tracé de morphologie normale mais d'amplitude subnormale ; à l'obscurité après éblouissement de 3 mn. réponses subnormales au stimulus rouge et réponses normales au stimulus bleu ; protanopie congénitale.

Saraux n° 2 ERG : à gauche réponses normales , à droite diminution des complexes ; deutér-anopie congénitale mise en évidence à l'anomaloscope.

Ces altérations de l'ERG peuvent s'expliquer par la dyschromatopsie congénitale ou par l'existence d'une atteinte chorio-rétinienne apigmentaire. Dans la majorité des cas (10/14) l'ERG est normalement obtenu et il s'agit donc d'une AO descendante.

- Un électrooculogramme n'a été pratiqué qu'une seule fois chez le sujet n° 2 de Saraux ; il montrait des réponses hypernormales d'interprétation difficile.

- Il n'y a pas eu d'étude des potentiels évoqués occipitaux.

B. / LES AUTRES TROUBLES OCULAIRES.

1. / Un nystagmus est signalé dans 8 cas.

— Dans 2 cas (Barjon n° 3 ; Goddon n° 1) un examen vestibulaire a été pratiqué et a montré une hypoexcitabilité vestibulaire.

Il est donc logique dans ces cas d'attribuer le nystagmus à une atteinte vestibulaire.

— Dans les 6 autres cas (Bretz n° 2 ; Rose n° 3, 4, 6 et 7 ; Rorsman n° 1) il n'a pas été pratiqué d'examen vestibulaire et il peut s'agir d'un nystagmus en rapport avec la diminution d'acuité visuelle d'autant que dans les cinq derniers cas le nystagmus est pendulaire.

2. / Réflexe photo-moteur.

— Sa recherche est signalée dans 10 cas :

- présent et normal dans un cas (Stanbury n° 2 pour une AV de 1/10) ;

- présent mais lent dans 5 cas (Goddon n° 1 cécité quasi-complète ; Stanbury n° 1 ; Stanbury n° 3 AV 1/10 ; Demailly n° 2 AV 3/10 ; Ambro n° 1) ;

- abolis dans 4 cas (Bretz n° 1 cécité quasi-complète ; Bretz n° 2 perception lumineuse ; Bonnet AV non chiffrable ; Rose n° 1 cécité quasi-complète).

— La diminution ou l'abolition des réflexes photo-moteurs est due à l'atrophie optique ; elle survient

seulement lorsque l'acuité visuelle est très réduite ceci indiquant que les fibres pupillaires sont longtemps épargnées.

3. / Troubles de la musculature extrinsèque de l'oeil.

- Le cas n° 1 de Sarauz a un strabisme congénital ;

- Le cas n° 2 de Tunbridge a un ptosis bilatéral et des mouvements oculaires défectueux ; ces troubles peuvent être dus au diabète.

4. / Une cataracte a été observée dans 9 cas.

- Dans 5 cas il s'agit d'une cataracte diabétique (Schaw n° 1 ; Ambro n° 1 ; Rorsman n° 4 ; Herrera-Pombo n° 4 et 7).

- Dans 4 cas la cataracte est congénitale (Barjon n° 3 ; Cordier n° 1 et 2 ; Rose n° 3).

5. / Enfin nous avons vu qu'une rétinopathie diabétique a été observée 12 fois.

C. / PATHOGENIE DE L'ATROPHIE OPTIQUE

Bien qu'il n'y ait eu à notre connaissance aucun examen histologique des voies optiques d'un sujet atteint du syndrome que nous étudions nous savons que l'atrophie optique est l'expression ophtalmoscopique et fonctionnelle de la dégénérescence des fibres visuelles de la voie optique pré-géniculée ; la pâleur papillaire constatée au fond d'oeil est due à la disparition de la myéline des neurones derrière la lame criblée ; secondairement les axones dégèrent à leur tour entraînant la baisse d'acuité visuelle.

Trois hypothèses peuvent être formulées pour expliquer la pathogénie de l'atrophie optique entrant dans le cadre du syndrome étudié :

1ère hypothèse : il s'agit d'une association fortuite d'un diabète et d'une AO cette dernière pouvant être de cause déterminée, de cause apparemment inconnue ou enfin héréditaire d'un type classique.

2ème hypothèse : le diabète est responsable de l'AO.

3ème hypothèse : le diabète et l'AO sont liés génétiquement et constituent un syndrome héréditaire original.

1. / Hypothèse de l'association fortuite d'une atrophie optique primitive bilatérale au diabète sucré.

— Association à une AO de cause déterminée ou apparemment idiopathique.

● Il est évident qu'un jeune diabétique peut comme tout autre sujet avoir un craniopharyngiome, une arachnoïdite opto-chiasmatique, un gliome du chiasma, un hématome traumatique et diverses malformations pouvant provoquer une compression chiasmatique. De même certaines maladies infectieuses (syphilis, typhoïde, poliomyélite, mononucléose infectieuse, zona, varicelle, rougeole, oreillons, grippe), certaines infections locales (sinusites, phlegmons de l'orbite, méningite tuberculeuse), certaines maladies neurologiques (sclérose en plaques), certaines intoxications (arsenicaux pentavalents, quinine, oxyde de carbone, thallium, sulfure de carbone, plomb etc...) peuvent déterminer une AO chez n'importe quel sujet qu'il ait ou non du diabète.

L'anamnèse, l'examen clinique, les examens complémentaires (biologiques et surtout neuro-radiologiques répétés) feront dans ces cas la preuve de l'étiologie.

Aucun de nos sujets ne présente de signe clinique ou paraclinique évocateur de l'une quelconque des affections citées ci-dessus.

● On pourrait alors imaginer que les différents examens aient été mis en défaut, incapables de déceler une petite lésion et que l'on se trouve devant une AO apparemment idiopathique.

En réalité c'est là une éventualité extrêmement rare si l'on prend soin de répéter les examens notamment neuro-radiologiques et si cette hypothèse est concevable au début de l'affection elle ne l'est plus après 10 ou 20 ans d'évolution. Enfin et surtout la probabilité pour qu'une telle association survienne fortuitement chez plusieurs membres d'une même fratrie et quasiment nulle.

● Association du diabète à une AO hérédo-familiale d'un type classique.

Cette hypothèse est a priori plus plausible car elle pourrait rendre compte du caractère familial de l'affection.

★ La maladie de Leber.

Il s'agit d'une AO tardive à transmission liée au sexe qui atteint les hommes dans 97% des cas.

Les troubles visuels s'installent brutalement vers 15-20 ans.

L'AO est à bords nets avec scotome central.

L'évolution se fait vers la stabilisation ou la récupération partielle.

★ AO hérédo-familiale infantile à transmission dominante. Elle détermine un déficit fasciculaire axial avec scotome central ou coeco central.

Elle n'évolue pas vers la cécité.

Il existe une dyschromatopsie portant sur l'axe bleu-jaune.

L'étude des ascendants permet de retrouver des sujets atteints de l'affection.

★ AO hérédo-familiale congénitale ou infantile à transmission récessive autosomale.

Elle est très rare, grave, débute dès la naissance ou avant 3 ans, s'accompagne de photophobie. Il semble cependant que certains cas soient de début plus tardif.

→ Ces atrophies optiques hérédo-familiales isolées ont donc (mis à part peut-être la dernière forme) des caractères très différents de ceux de l'AO du jeune diabétique.

Au total l'hypothèse de l'association fortuite d'une AO au DS ne peut-être retenue d'autant qu'à ces deux symptômes s'associent souvent d'autres troubles neurologiques (diabète insipide, surdité etc...).

2. / Deuxième hypothèse : le diabète est responsable de l'atrophie optique (et des autres symptômes neurologiques).

De grandes séries statistiques (Waite et Beetham 104.) ont montré qu'il n'y avait pas de différence

statistiquement significative entre la fréquence de l'atrophie optique chez les diabétiques et chez les non-diabétiques. Il faudrait donc pour expliquer nos cas familiaux faire intervenir en plus un facteur génétique de prédisposition à cette complication inhabituelle au cours du diabète. Ceci étant posé le diabète pourrait entraîner l'AO par plusieurs mécanismes ; étudions les tour à tour.

— Angiopathie diabétique des vaisseaux nourriciers du nerf optique avec une prédisposition génétique pour cette atteinte vasculaire préférentielle.

- L'âge moyen de découverte de l'AO est de 9 ans $1/2$ alors que celui du diabète est de 8 ans $1/2$. Il serait surprenant que les dégâts vasculaires se manifestent si tôt après une seule année de diabète.

- Dans 11 cas sur 67 la découverte de l'AO précède celle du diabète de plusieurs années. A cela on pourrait objecter que la maladie diabétique peut réellement débiter avant que le diabète soit découvert cliniquement ou chimiquement ; le cas n° 2 de Wolfram déjà signalé vient à l'encontre de cette objection : l'AO fut découverte à 6 ans, le diabète à 10 ans ; à plusieurs reprises entre 6 et 10 ans des examens d'urine et de sang n'avaient pas mis en évidence de glycosurie ni de glycémie élevée.

- Le traitement par vasodilatateurs mis en oeuvre dans plusieurs cas n'a entraîné aucune amélioration.

- On conçoit mal que l'angiopathie diabétique se limite aux seuls vaisseaux nourriciers du II ; dans la grande majorité des cas en effet les vaisseaux rétiniens ne présentent aucune altération.

- Enfin un processus vasculaire aurait plutôt tendance à déterminer un début brutal avec récupération progressive ce qui n'est pas le cas.

— Atteinte du nerf optique entrant dans le cadre de la neuropathie diabétique avec prédisposition génétique pour cette atteinte nerveuse inhabituelle dans le diabète.

Cette hypothèse pourrait expliquer la précession de l'AO sur le DS, la neuropathie diabétique pouvant souvent comme on le sait précéder la découverte du diabète (Bailey et Allan 7.)

- Dans la pathogénie de la neuropathie diabétique la tendance actuelle est d'attribuer aux perturbations

métaboliques le rôle essentiel alors que jusqu'à présent les facteurs vasculo-ischémiques étaient considérés comme prépondérants. Parmi ces facteurs métaboliques on incrimine spécialement un dysfonctionnement de la voie des polyalcools au niveau des neurones, ce trouble étant dû à la carence d'action de l'insuline (Winegrad A.I. in Diabetes Diagnosis and Treatment Vol III 35.)

Dans ce cas un traitement insulinique bien mené devrait entraîner la régression ou tout au moins la stabilisation de l'AO ce qui n'est pas le cas.

- Carence vitaminique.

Rose a dosé la vitaminémie B12 chez ces sept sujets ; elle fut trouvée normale. Un traitement vitaminiques A ou B a été tenté dans plusieurs cas (Stanbury ; Demailly), ce fut un échec complet.

- Action toxique des corps cétoniques.

Seulement 8 sujets sur 72 ont fait des accidents acido-cétosiques graves.

Pour 4 d'entre eux il s'est agi du mode de découverte et ils n'ont présenté qu'un seul accident cétonique ; le cas n° 2 de Cordier commence à avoir une baisse d'acuité visuelle à 9 ans et à 14 ans soit 5 ans plus tard son diabète est découvert à l'occasion d'un coma acido-cétosique.

Quatre sujets seulement ont présenté des comas diabétiques uniques ou multiples au cours de l'évolution de leur diabète traité.

Cette très faible proportion permet d'éliminer le rôle de la cétose dans la genèse de l'atrophie optique.

- Rôle des accidents hypoglycémiques.

Sept sujets seulement ont présenté des comas hypoglycémiques et l'on ne peut donc pas retenir cette étiologie.

Au total :

Le diabète sucré ne pourrait entraîner l'atteinte optique qu'en supposant une prédisposition génétique à cette atteinte seule susceptible d'expliquer les cas familiaux.

Même en admettant cette prédisposition divers ordres de faits, envisagés à propos de chaque mécanisme possible, montrent qu'il ne peut en être ainsi et que, contrairement à l'opinion de M. Bonnet (12) qui

est la seule à soutenir cette hypothèse, le diabète n'est pas à l'origine de l'atrophie optique.

3. / Troisième hypothèse : diabète et atrophie optique sont liés génétiquement et constituent un syndrome héréditaire original.

L'atteinte associée assez fréquente d'autres structures nerveuses (surdité neurogène, diabète insipide, pigmentations rétiniennes, divers troubles neurologiques) semble indiquer que la dégénérescence nerveuse peut être plus ou moins étendue.

Ce syndrome se transmet vraisemblablement selon le mode autosomal récessif.

CONCLUSION.

— Il s'agit d'une atrophie optique bilatérale et symétrique de type primitif, complète à bords nets, descendante.

— Elle peut survenir dans n'importe quel ordre chronologique par rapport aux autres symptômes.

— Elle débute le plus souvent dans la deuxième décade de la vie et évolue irrémédiablement vers la cécité quelle que soit la thérapeutique mise en oeuvre en une dizaine d'années environ.

— Cette atrophie optique n'est pas une complication du diabète, son association avec le diabète n'est pas fortuite, les ascendants en sont toujours indemnes. Diabète et atrophie optique sont liés génétiquement et constituent un syndrome héréditaire original comprenant parfois d'autres troubles neurologiques à transmission autosomale récessive.

o

o o

III. LES TROUBLES AUDITIFS

A. / L'AUDITION - LA SURDITE.

1. / Fréquence de la surdité.

— Fréquence générale.

Une surdité clinique ou seulement audiométrique a été observée dans 30 cas sur 72 soit environ 42% des cas. La surdité est donc apparemment absente dans 42 cas (58%) mais dans ces 42 cas seulement 8 ont eu un audiogramme ce dernier s'étant révélé normal (Rorsman n° 1, 2, et 3 ; Barjon n° 2 ; Rose n° 1 et 3 ; Bretz n° 1 ; Saraux n° 2). Il va sans dire que c'est dans ces cas seulement que l'on peut affirmer l'absence de surdité, une audition cliniquement non altérée pouvant se révéler anormale à l'audiogramme.

— Fréquence de la surdité en fonction de la présence ou de l'absence de diabète insipide.

Sur 50 cas sans diabète insipide 22 ont une surdité et répondent à la formule DS + AO + S (44%).

Sur 22 cas avec diabète insipide 8 ont une surdité et répondent au type DS + AO + DI + S (30%). La surdité paraît donc un peu moins fréquente quand il existe un DI.

Inversement sur les 30 sujets ayant une surdité 8 ont un DI soit 26% ce qui correspond à la fréquence générale du DI au cours du syndrome qui est de 30% ; le DI est donc aussi fréquent qu'il existe ou non une surdité.

— Fréquence de la surdité en fonction du caractère familial du syndrome.

• Sur les 72 cas atteints du syndrome caractéristique :

50 sont des cas familiaux et parmi eux 19 ont une surdité (38%).

22 sont des cas isolés et parmi eux 11 ont une surdité (50%).

La différence n'est pas statistiquement significative et la surdité est aussi fréquente dans les cas où plusieurs membres d'une même fratrie sont atteints et dans les cas isolés.

• Sur 22 familles où au moins 2 membres de la même fratrie sont atteints :

Dans 5 familles tous les membres atteints du syndrome ont une surdité ;

Dans 11 familles aucun des membres atteints n'a de surdité.

6 familles présentent des cas dissociés, certains sujets présentant une surdité alors que d'autres membres de la même fratrie pourtant atteints du syndrome DS + AO + DI ne présentent pas de surdité. Parmi ces 6 familles 4 paraissent dissociées un audiogramme n'ayant pas été pratiqué chez les frères et soeurs apparemment indemnes d'hypoacousie (Wolfram n° 1 pas de surdité clinique, n° 2, 3, et 4, frères et soeur du précédent ont une surdité clinique, ils n'entendent pas la montre ; Jean n° 1 surdité clinique, n° 2 soeur du précédent pas de surdité clinique ; Herrera-Pombo n° 1 surdité clinique, n° 2, 3 et 4 frère et soeur du précédent pas de surdité clinique ; Goddon n° 1 surdité clinique, n° 2 et 3 frère et soeur du précédent pas de surdité clinique) ; 2 fratries seulement sont effectivement dissociées (Barjon n° 1 surdité clinique sévère, n° 2 audiogramme normal ; Rose n° 4 surdité audiométrique, n° 3 audiogramme normal).

Au total 16 fratries sont non dissociées c'est-à-dire que parmi les frères et soeurs atteints du syndrome tous présentent ou aucun ne présentent de surdité ; seulement 6 familles sont dissociées, certains sujets présentant une hypoacousie et d'autres en étant indemnes ceci à l'intérieur de la même fratrie et parmi des frères et soeurs atteints de DS + AO ; parmi ces 6 familles 2 sont sûrement dissociées un audiogramme ayant été pratiqué chez les sujets apparemment exempts d'hypoacousie ; encore faut-il faire remarquer que la surdité pourra apparaître à un moment plus tardif de l'évolution.

On peut conclure qu'il semble exister à l'intérieur même du syndrome que nous étudions des familles avec surdité et des familles sans surdité malgré les exceptions que l'on vient de voir.

— Répartition selon le sexe.

Sur les 30 sujets on compte 13 femmes et 17 hommes. La surdité est donc également fréquente dans les deux sexes.

2. / Découverte de la surdité.

— Circonstances de découverte.

Sur les 30 sujets la découverte de l'hypoacousie s'est faite :

Dans 14 cas en présence d'une hypoacousie clinique (âge moyen de découverte 15 ans) ;

Dans 11 cas lors d'un examen audiométrique systématique alors que le sujet ne se plaignait pas de diminution de l'acuité auditive (âge moyen 16 ans) ;

Dans 5 cas les circonstances de découverte ne sont pas mentionnées.

Dans 11 cas sur 25 l'hypoacousie a donc été découverte à propos d'un audiogramme demandé systématiquement ; ceci indique que l'atteinte auditive bien qu'inconstante est plus fréquente que ne le laisserait croire le pourcentage de 42%.

— Age de découverte (Fig. n° 3).

Elle peut se faire à tous les âges.

L'âge moyen de découverte est de 15 ans avec des extrêmes de 2 ans (Herrera-Pombo n° 5) et de 28 ans (Tunbridge n° 2 ; Rose n° 4).

L'âge de découverte ne coïncide évidemment pas avec l'âge d'installation de l'atteinte auditive qui est plus précoce (cas sans surdité clinique mais avec hypoacousie à l'audiogramme).

— Temps de latence entre la découverte des autres symptômes et celle de la surdité.

● Le diabète sucré.

En moyenne la surdité est découverte 8 ans après le DS (moyenne établie sur 21 sujets dont l'âge de découverte de la surdité est précisé) mais elle peut l'être avant (3 cas : Schaw n° 1 surdité clinique à 4 ans DS à 8 ans ; Schaw n° 3 surdité clinique à 4 ans DS à 5 ans ; Herrera-Pombo n° 6 surdité à 2 ans DS à 5 ans). Bien que l'on ne puisse affirmer dans ces cas la précession de la surdité sur le diabète en l'absence d'examen de la glycémie celle-ci paraît très vraisemblable.

Les extrêmes sont de 4 ans avant (Schaw n° 1) et de 21 ans après (Tunbridge n° 2) le diabète.

● L'atrophie optique.

En moyenne la surdité est découverte 3 ans 1/2 après l'AO ; dans 4 cas elle l'est avant (Schaw n° 3, S à 4 ans, AO à 11 ans ; Demailly n° 1, S à 14 ans, AO à 16 ans ; Herrera-Pombo n° 6, S à 2 ans, AO à 17 ans ; Saraux n° 1, S à 15 ans, AO à 19 ans) et dans 2 cas concomittamment (Moore ; Schaw n° 2).

Les extrêmes sont de 15 ans avant (Herrera-Pombo n° 6) et de 18 ans après (Rose n° 4) l'AO.

● Le diabète insipide.

8 cas associent DI et S.

Dans 2 cas les âges de découverte ne sont pas mentionnés ; dans 4 cas le DI précède la surdité (de 3 ans dans les cas n° 1 de Jean et n° 7 de Herrera-Pombo ; de 7 ans dans le cas n° 1 de Goddon et de 13 ans pour le cas n° 1 de Ikkos) ; dans 1 cas la découverte est concomitante (Demailly n° 1 DI néphogénique) ; dans 1 cas la surdité précède le diabète insipide (Moore DS à 4 ans, AO et S à 9 ans, DI à 10 ans).

Au total la surdité est découverte en général après le diabète sucré, après l'atrophie optique et après le diabète insipide quand il existe mais il est des cas où elle précède le DS, L'AO et le DI.

3. / Caractères de la surdité.

Il s'agit d'une surdité bilatérale et symétrique.

— L'audiogramme, pratiqué chez 21 des 30 sujets a permis d'en préciser le type.

● Surdité, découverte d'examen audiométrique :

★ Rose n° 4 à 28 ans : quelques erreurs dans les aigus.

★ Rose n° 6 à 23 ans : idem.

★ Moore à 9 ans : hypoacousie sur les aigus.

{ ★ Cordier n° 1 et 2 : hypoacousie bilatérale du type perception pour les sons aigus ; la conduction osseuse n'est plus perçue sur la fréquence 8000 Hz.

★ Ikkos n° 1 à 20 ans : hypoacousie de type perception.

★ Ikkos n° 2 à 18 ans : idem.

★ Ikkos n° 3 à 11 ans : idem.

★ Barjon n° 3 ; clinique : à 12 ans audition normale
à 17 ans n'entend pas le piano.

<u>Audiogramme</u>	125 Hz	500	1000	2000	4000	8000
12 ans : -20dB	-20	-20	-20	-20	-40	-55
17 ans : -30dB	-30	-30	-30	-50	-60	-65

absence de recrutement.

★ Demailly n° 1 ; clinique : à 14 ans audition normale.
à 18 ans surdité.

<u>Audiogramme</u>	125 Hz	250	1000	2000	4000	8000
14 ans : -40	-40	-50	-30	-20	-10	-50
18 ans : -40	-40	-55	-50	-40	-45	-65

présence de recrutement.

★ Demailly n° 2 (AO + S avec DS incertain) :
surdité bilatérale de perception majeure sur les aigus ; absence de recrutement.

. Surdité découverte à l'occasion d'une hypoacousie clinique.

★ Wolfram n° 2 à 33 ans n'entend pas la montre.

★ Wolfram n° 3 à 27 ans idem.

★ Wolfram n° 4 à 25 ans idem.

★ Tunbridge n° 1 : à 25 ans hypoacousie clinique.
à 34 ans audiogramme : absence complète de conduction osseuse à toutes les fréquences.

★ Tunbridge n° 2 : à 28 ans hypoacousie, bourdonnements de l'oreille gauche.
à 30 ans audiogramme : absence complète de conduction osseuse à toutes les fréquences.

- ★ Schaw n° 1 (DS + S ; soeur cadette et nièce : DS + AO + S)
Clinique : à 4 ans début apparent de la baisse d'acuité auditive ; à 29 ans élocution de sourd, voix monotone, surdité conversationnelle ;
Audiogramme à 29 ans : il reste seulement une petite conservation de l'acuité auditive sur les fréquences de 500 et 1000 Hz des deux côtés ; test de Rinné positif des deux oreilles ; test de Weber latéralisation à gauche indéfinie ; conduction osseuse très diminuée.
- ★ Schaw n° 2 ; clinique : à 9 ans acuité auditive normale ; à 10 ans hypoacusie ; à 12 ans surdité de perception ;
Audiogramme à 27 ans : perte sévère d'acuité auditive sur toutes les fréquences avec surdité absolue au delà de 6000 Hz et absence de conduction osseuse ; test de Rinné positif des deux côtés.
- ★ Schaw n° 3 ; clinique : à 4 ans les parents remarquent l'hypoacusie ; à 9 ans surdité bilatérale ;
Audiogramme à 13 ans : perte sévère d'acuité auditive sur toutes les fréquences avec surdité absolue au delà de 6000 Hz et absence de conduction osseuse.
- ★ Barjon n° 1 : à 9 ans hypoacusie clinique
Audiogramme à 11 ans :
- | | | | |
|------|--------|-------------------------|------|
| | 250 Hz | 500 | 1000 |
| | -20dB | -40 | -50 |
| 2000 | 4000 | | |
| -60 | -60 | absence de recrutement. | |
- à 18 ans : surdité bilatérale totale.
- ★ Rose n° 2 : à 17 ans n'entend pas bien la conversation ;
Audiogramme : surdité marquée dans les aigus.
- ★ Rose n° 5 : à 18 ans hypoacusie bilatérale modérée ;
Audiogramme : perte d'acuité auditive marquée dans les aigus.

- ★ Rose n° 7 : à 4 ans 1/2 les parents remarquent l'hypoacousie, à 17 ans surdité bilatérale, voix de sourd ;
Audiogramme : surdité bilatérale de perception.
- ★ Bonnet : à 23 ans hypoacousie clinique (après coma hypoglycémique) ;
Audiogramme : scotome sur les fréquences 2000 - 4000 bilatéral type perception.
- ★ Jean n° 1 : à 15 ans début hypoacousie clinique ; à 16 ans presque sourd.
- ★ Saraux n° 1 : à 15 ans premiers troubles de l'audition, à 27 ans surdité clinique ;
Audiogramme : surdité bilatérale de perception de seuil difficile à préciser.
- ★ Goddon n° 1 : à 15 ans hypoacousie de perception gauche, à 17 ans presque sourd ;
Audiogramme à 17 ans : déficit de 60 dB prédominant sur les aigus, surdité de perception bilatérale sévère.

— Conclusions.

● Il s'agit d'une surdité de perception comme en témoignent la perturbation parallèle des courbes aérienne et osseuse, plus marquée pour les fréquences aiguës où elle débute, la conservation de l'écart différentiel. Ce n'est que lorsque la zone des 1000 Hertz est atteinte (zone conversationnelle) que le sujet accusera une hypoacousie.

● Le phénomène de recrutement permet de localiser l'atteinte.
Il y a recrutement si la surdité est d'origine cochléaire ; il n'y a pas de recrutement si l'atteinte est rétro-cochléaire c'est-à-dire intéresse le nerf auditif ou les centres de l'audition.

La recherche du phénomène de recrutement a été effectuée quatre fois sur des sujets atteints de surdité sévère :

trois fois celle-ci s'est révélée négative (Barjon n° 1 et 3 ; Demailly n° 2),

une fois il y avait recrutement (Demailly n° 1).

4. / Evolution de la surdité.

Elle est difficile à préciser en raison de l'absence d'examen réguliers.

— Seul les sujets n° 3 de Barjon et n° 1 de Demailly ont eu deux audiogrammes, le deuxième respectivement 5 ans et 4 ans après le premier.

La perte d'acuité auditive est en moyenne, après 4 - 5 ans d'évolution, de 10 décibels de 125 à 1000 Hertz, de 20 à 30 dB de 2000 à 4000 Hz et de 10 à 15 dB sur 8000 Hz.

— Huit sujets sont sourds complètement (Tunbridge n° 1 et 2 ; Barjon n° 1) ou à peu près complètement (Schaw n° 1, 2 et 3 ; Rose n° 7 ; Goddon n° 1) lors de la publication.

La durée moyenne de l'évolution depuis la sensation subjective d'hypoacousie jusqu'à la surdité complète ou quasi-complète est de 8 ans avec des extrêmes de 2 ans (Tunbridge n° 2 ; Goddon n° 1) et de 25 ans (Schaw n° 1).

5. / Pathogénie de la surdité.

Une surdité peut s'expliquer :

. Soit par l'atteinte de l'appareil de transmission des sons (oreille externe et oreille moyenne) déterminant une surdité de transmission ;

. Soit par l'atteinte de l'oreille interne et/ou des voies nerveuses auditives déterminant une surdité de perception.

Nous avons vu qu'il s'agissait ici d'une surdité bilatérale et symétrique de perception c'est-à-dire sensorielle et / ou neurogène. Le Phénomène de recrutement permet de faire le départ entre les deux ; le recrutement s'est révélé positif dans un cas, ceci indique que l'atteinte sensorielle cochléaire peut expliquer la surdité ; le recrutement était par contre absent dans trois autres cas ceci semblant indiquer que l'atteinte est plus souvent rétro-cochléaire neurogène mais en l'absence d'examen anatomique et histologique il est impossible d'aller plus loin et de dire :

1) Si c'est le nerf auditif ou les centres nerveux qui sont lésés.

2) De quel type d'atteinte il s'agit bien qu'il soit raisonnable de penser qu'il s'agisse d'un phénomène de " dégénérescence " par analogie avec l'atteinte du nerf optique et en l'absence de toute cause évidente.

Quoi qu'il en soit la surdité fait partie d'une atteinte neuro-sensorielle comme l'atrophie optique et les hypothèses pathogéniques sont donc les mêmes que celles envisagées à propos de cette dernière.

— Association fortuite d'un diabète sucré, d'une atrophie optique et d'une surdité de perception. Le caractère familial de l'affection permet d'éliminer cette hypothèse.

— Deuxième hypothèse : le diabète sucré est responsable de la surdité.

Sur 8.000 diabétiques W. Kindler (61) n'a pas observé un seul cas de surdité imputable au diabète.

● M. B. Jorgensen (59) a cependant rapporté le cas de deux patients atteints de diabète depuis de nombreuses années avec une rétinopathie sévère qui ont présenté brutalement une perte de la fonction de l'oreille interne ; celle-ci fut suivie d'une récupération partielle de l'ouïe, l'auteur attribue cet accident à une angiopathie diabétique des vaisseaux irrigant le cochlée. Cependant : c'est là une hypothèse et il n'y a pas eu d'examen histologique permettant d'affirmer l'existence d'une telle atteinte ; nos cas ne se présentent pas du tout ainsi : il s'agit de sujets jeunes, la plupart du temps exempts d'altérations vasculaires rétiniennes, la perte d'audition est progressive et irréversible, la surdité peut précéder la découverte du diabète.

● Atteinte du nerf auditif entrant dans le cadre de la neuropathie diabétique.

Les mêmes arguments déjà avancés à propos de l'atrophie optique pourraient être repris ici contre cette hypothèse. Si dans le cas de M. Bonnet l'hypocousie s'est révélée au décours d'un coma hypoglycémique celà ne signifie pas une relation de cause à effet.

Au total dans les deux circonstances succes-

-sivement envisagées (angiopathie et neuropathie diabétique) il faudrait pour expliquer nos cas familiaux faire intervenir un facteur génétique de prédisposition à l'atteinte des voies auditives inhabituelle dans le diabète. Même en admettant ce rôle hypothétique il ne peut en être ainsi et le diabète n'est pas responsable de la surdité.

— Troisième hypothèse : la surdité est associée génétiquement au diabète sucré et à l'atrophie optique.

Ce syndrome a une transmission autosomale récessive.

B. / ATTEINTE VESTIBULAIRE

Un examen vestibulaire n'a été réalisé semble t-il que dans 5 cas.

- Dans 1 cas (Grosz) la fonction vestibulaire était normale (pas de surdité).

- Dans 4 cas l'épreuve de stimulation à l'eau froide a montré une hypoexcitabilité vestibulaire.

Barjon n° 1 : à 11 ans, hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale franche (surdité clinique).

Barjon n° 2 : à 13 ans hypoexcitabilité bilatérale indiscutable à l'examen labyrinthique (à 13 ans et à 18 ans audiogramme normal).

Barjon n° 3 : à 12 ans hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale (hypoacousie uniquement audiométrique); à 17 ans vertiges, nystagmus spontané, hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale "sans doute d'origine centrale" (hypoacousie clinique et audiométrique).

Goddon n° 1 : à 17 ans nystagmus, hypoexcitabilité vestibulaire discrète (surdité sévère).

Une atteinte vestibulaire périphérique ou centrale peut donc exister soit associée à l'atteinte auditive réalisant une atteinte globale de la VIIIème paire crânienne soit isolée (Barjon n° 2).

CONCLUSION.

— L'atteinte auditive si elle n'est pas constante est un des éléments majeurs du syndrome puisqu'elle ac-

compagne le diabète sucré et l'atrophie optique dans 42% des cas au moins, ce pourcentage étant certainement sous-estimé un audiogramme systématique n'ayant pas été pratiqué dans de nombreux cas et, par ailleurs, une surdité pouvant ne pas être présente lors de la publication mais pouvant survenir plus tard comme chez trois des quatre malades de Wolfram qui en 1938 ne présentaient pas de surdité celle-ci étant pourtant retrouvée par Wagener (103) 18 ans plus tard.

— Les ascendants sont toujours indemnes de toute atteinte auditive.

— La surdité est de type perception, bilatérale et symétrique, prédominant sur les fréquences aiguës, habituellement d'origine rétro-cochléaire. La présence et l'intensité de la surdité ont souvent un caractère familial.

— L'hypoacousie évolue progressivement et quel que soit le traitement vers la surdité complète ou quasi complète en une dizaine d'années, la baisse de l'audition débutant habituellement dans la deuxième décade de la vie.

— La surdité est liée aux autres atteintes (diabète, atrophie optique etc...) sur un plan génétique autosomal et récessif.

— Cette surdité neurogène s'accompagne parfois d'une atteinte vestibulaire.

°

° °

IV. LE DIABETE INSIPIDE

A. / FREQUENCE.

1. / L'association Diabète Sucré + Diabète Insiptide + autres symptômes est rare.

Riggs en 1960 (82) en trouve sept parmi les 2.500.000 dossiers de malades ayant reçu des soins à la Mayo Clinic depuis sa création.

Bretz en 1970 (15) en relevait 51 cas dans la littérature dont 11 chez des enfants.

— L'association simple DS + DI est connue depuis longtemps.

En 1778 Darwin établit la première classification du diabète et sépare le diabète insipide du diabète sucré.

En 1897 Senator décrit un cas d'association des deux diabètes, la polyurie persistant après suppression de la glycosurie. Depuis une cinquantaine de cas ont été publiés dans la littérature.

● Chez les adultes le DI résulte dans les 2/3 des cas d'une atteinte hypothalamique précise et dans 1/3 des cas il s'agit d'un DI primaire idiopathique.

★ Diabète insipide secondaire (2/3 des cas).
Il peut s'agir :

d'un traumatisme crânien accidentel ou chirurgical comme dans le cas n° 2 d'Allan (1) concernant un homme de 37 ans qui développe un DI à 6 ans au décours d'un traumatisme crânien et un DS à 32 ans ;

de néoplasmes primaires (adénomes hypophysaires (Natelson 75), craniopharyngiomes, méningiomes, kystes dermoïdes, tératomes, chordomes, pinéalomes, gliomes optiques, tumeurs osseuses à cellules géantes) ou métastatiques : Riggs (82) rapporte le cas d'une femme décédée à 46 ans d'un cancer du sein avec métastases vertébrales qui 2 ans plus tôt développa un DS et un DI décou-

vert sur la persistance de la polyurie malgré une insulinothérapie adéquate ;

de lésions vasculaires hypothalamiques ;

de maladies infectieuses : abcès, granulomes, méningites, encéphalites ;

de maladies de système : sarcoïdose, maladie de Hand - Schuller-Christian, leucémies, lymphomes.

★ Diabète insipide primitif idiopathique (1/3 des cas) tel le cas de Rutledge (88) concernant une femme de 56 ans chez qui se révéla à 55 ans 1/2 un DI et 6 mois plus tard un DS ; les examens neuro-radiologiques étaient normaux.

● Dans la tranche d'âge de 0 à 20 ans le diabète insipide est plus souvent primitif que secondaire.

★ DI secondaire : 3 cas sur 8.

Chute n° 1 (20) : enfant dont le diabète sucré est bien contrôlé, qui fait un épisode de cétose s'accompagnant de polyurie hypotonique et décède quatre jours plus tard ; l'autopsie mit en évidence des lésions d'artérite nécrotique des petits vaisseaux de la région hypothalamique ;

Allan n° 1 (1) : encéphalite à 10 ans , DI à 10 ans 1/2, DS à 14 ans ;

Debry (28) : DI à 5 ans, DS à 8 ans, à 20 ans complications dégénératives diabétiques étendues notamment au rein avec syndrome de Kimmelstiel - Wilson, décès à 21 ans ; l'autopsie montra des calcifications et une zone nécrotique au niveau de la post-hypophyse que l'auteur met sur le compte d'une encéphalite développée dans l'enfance et passée inaperçue.

★ DI primitif 5 cas sur 8.
familial : 2 cas.

Mosonyi (72) : ce sujet présente un diabète sucré et un diabète insipide, son père a un DI, sa mère un DS, une soeur a un DS et une autre soeur a un DI ; le diabète insipide est dans ce cas héréditaire à transmission dominante, le diabète sucré lui a été génétiquement transmis par sa mère.

Stoppoloni n° 2 (96) : enfant de 9 ans diabétique sucré et insipide dont un frère ou une soeur de 8 ans a la triade DS + DI + AO ; ascendants sains, DI à transmission récessive.

DI primitif idiopathique : 3 cas.

Lowrey (66) : fille de 12 ans, trois des frères et soeurs sont décédés à 9 ans, 4 ans et 1 jour, ascendants sains, DS à 7 ans, DI à 7 ans 1/2, QI 70, EEG anormal : atteinte diffuse probablement dégénérative, examens neuro-radiologiques normaux.

Mouriquand (73) : garçon de 14 ans, ascendants sains, DI à 10 ans (polyurie sans glycosurie), DS quelques mois plus tard, retard staturo-pondéral et pubertaire, explorations neurologiques normales.

Najjar (74) : fille de 6 ans, parents cousins du deuxième degré (hyperglycémie provoquée per os normale, pas de polyurie), frère DS sans DI, qui présente un diabète sucré et insipide, une pâleur temporale douteuse des deux papilles, une dégénérescence pigmentaire rétinienne bilatérale et dont les examens neurologiques se révèlent normaux.

— Association triple DS + DI + AO : 18 cas.

● Il s'agit très rarement d'un DI secondaire : 2 cas.

Walsh n° 2 (106) : arachnoïdite opto-chiasmatique.

Chute n° 2 (20) : un diabète mixte sucré et insipide se développe en quelques semaines après un traumatisme crânien puis survient une AO primitive bilatérale.

● La plupart du temps le DI est primitif : 15 cas.

★ familial avec ascendants sains mais avec frères et/ ou soeurs atteints (transmission autosomale récessive) 10 cas.

Casa n° 1 et 2 ; Raiti n° 1 et 2 ; Stoppoloni n° 1 ; Bretz n° 1 et 2 ; Herrera-Pombo n° 2 ; Saraux n° 3 et 4.

★ idiopathique (pas de DI dans la famille) :

4 cas.

De Lawter ; De Sanctis ; Goddon n° 4 ;
Lestradet n° 1 (un frère de 6 ans plus jeune a DS + AO).

★ un cas particulier celui de Fraccaro (40) concernant un jeune homme décédé à 19 ans qui avait un syndrome de Laurence - Moon - Bardet - Biedl avec diabète sucré et insipide.

— Il n'existe pas de cas connu d'association triple DS + DI + S.

— Association des quatre symptômes :

DS + DI + AO + S : 8 cas.

- Un cas de diabète insipide néphrogénique (Demailly n° 1).

- Aucun cas de DI secondaire.

- Le DI est toujours primitif :

familial dans 2 cas, les deux soeurs n° 1 et 2 de Klinger ;

idiopathique dans 5 cas (Ikkos n° 1 ; Jean n° 1 ; Herrera-Pombo n° 7 ; Moore ; Goddon n° 1).

2. / Nous voyons donc que dans le cadre du syndrome qui nous intéresse nous trouvons sur 72 malades 22 patients présentant un diabète insipide (30%). On peut rattacher à ces 22 cas les deux sujets suivants :

Stoppoloni n° 2 : DS + DI alors que son frère ou sa soeur plus âgé (n° 1) a DS + AO + DI ;

Herrera-Pombo n° 4 : DI à 3 ans ; au moment de la publication le sujet est âgé de 14 ans et trois de ses frères et soeurs aînés ont l'association DS + AO + S + DI.

3. / Fréquence du diabète insipide en fonction de la présence ou de l'absence de surdité.

Sur 42 cas sans surdité 14 ont un DI et répondent à la formule DS + AO + DI (33%) ; sur 30 cas avec surdité 8 ont un DI et répondent au type DS + AO + S + DI (26%); la différence n'est pas statistiquement significative et l'on peut dire que le DI est aussi fréquent qu'il existe ou non une surdité.

Inversement sur les 22 sujets qui ont un DI 8 ont une surdité (30%) ; la fréquence générale de la surdité au cours du syndrome étant de 42% cette dernière paraît un peu moins fréquente quand il existe un DI.

4. / Fréquence du diabète insipide en fonction du caractère familial du syndrome.

— Sur les 72 cas, 50 sont des cas familiaux et parmi eux 16 ont un DI (32%) ; 22 sont des cas isolés et parmi eux 6 ont un DI (28%) ; le DI est donc aussi fréquent dans les cas familiaux et les cas isolés.

— Sur les 22 familles où au moins deux membres de la même fratrie sont atteints du syndrome :

- Dans 13 fratries aucun des membres n'a de DI,
- Dans 6 familles les deux membres atteints du syndrome ont un DI,
- 3 fratries présentent des cas dissociés, certains sujets présentant un DI alors que d'autres membres de la même fratrie pourtant atteints du syndrome DS + AO + S n'en présentent pas.

Il semble donc y avoir des familles avec DI et d'autres sans mais cette règle n'est pas absolue (19 fratries non dissociées sur 22). En d'autres termes le diabète insipide a souvent un caractère familial.

5. / Répartition selon le sexe.

Sur les 22 cas de DI 11 sont de sexe féminin, 10 de sexe masculin, une fois le sexe n'est pas précisé.

Il n'y a donc pas de prédominance de sexe.

B. / DECOUVERTE.

1. / Circonstances de découverte.

Le diabète insipide est évidemment découvert à propos d'un syndrome polyuro-polydipsique mais ce symptôme est commun au diabète sucré et au diabète insipide.

— Dans les cas les plus fréquents (16/22) où le DI est découvert après le DS c'est sur la persistance de la polyurie malgré une insulinothérapie supprimant la glycosurie que le diagnostic est posé.

— Dans certains cas cependant (3/22) le DI précède le DS.

Raiti n° 1 : syndrome polyuro-dipsique noté à 4 mois par la mère, à 3 ans le diagnostic de diabète insipide idiopathique est posé, à 9 ans un diabète sucré est découvert à l'occasion d'un examen systématique pour abcès de la fesse.

Herrera-Pombo n° 7 : DI à 6 ans, DS à 7 ans.

Lestradet n° 1 : à 7 ans diagnostic du DI, des examens répétés montrent l'absence de troubles de la glycémie, à 11 ans découverte d'un DS par un examen systématique (un DS venant de se révéler chez son jeune frère).

— Dans 3 cas sur 22 les âges et les circonstances de découverte du DS et du DI ne sont pas précisés.

2. / Age de découverte. (Fig. N° 4).

— Le diabète insipide survient tôt dans la vie, pratiquement toujours avant 15 ans ; l'âge moyen de découverte est de 9 ans avec des extrêmes de 3 ans (Raiti n° 1) et de 16 ans (Herrera-Pombo n° 2). Passée la deuxième décade de la vie il semble ne devoir jamais survenir.

— Cependant ces âges de découverte sont sujets à caution ; ils représentent généralement l'âge où le diagnostic de diabète insipide a été confirmé par les examens complémentaires, le syndrome polyuro-polydipsique existant souvent depuis plusieurs années.

3. / Temps de latence entre la découverte du diabète insipide et celle des autres symptômes.

— Le diabète sucré.

Nous avons vu qu'il était souvent impossible de savoir laquelle des deux maladies a précédé l'autre car le malade se présente souvent avec une polyurie sucrée. Si l'on s'en tient aux âges de découverte respectifs indiqués dans les publications le DI survient en moyenne 2 ans après le DS. Ceci ne correspond certainement pas à la réalité. On peut dire simplement que :

. Le DI peut indiscutablement précéder le DS (3 cas certains) ;

. tout aussi indiscutablement le DI peut suivre le DS (6 cas certains) ;

. Dans la majorité des cas il est impossible de dire laquelle des deux maladies a été la première en date (13 cas).

Les extrêmes sont de 6 ans avant (Raiti n° 1) et 9 ans après la découverte du DS.

— L'atrophie optique.

Les mêmes réserves doivent être formulées à propos de l'AO qui est découverte en moyenne 1 an 1/2 avant le DI avec des extrêmes de 6 ans avant (Bretz n° 2) et de 9 ans après le DI (Raiti n° 2 ; Ikkos n° 1).

— La surdité.

Huit cas sur 22 ont une surdité ; dans 2 cas les âges de découverte du DI et / ou de la surdité ne sont pas précisés ; sur les 6 cas restants :

dans 4 cas la surdité est découverte après le DI ;

dans 1 cas la découverte est concomitante (Demailly n° 1 DI néphrogénique) ;

dans 1 cas la surdité est découverte avant le DI (Moore).

En moyenne la surdité est découverte 3 ans après le DI avec des extrêmes de 1 an avant (Moore) et de 13 ans après (Ikkos n° 1).

C. / CARACTERES du DIABETE INSIPIDE.

1. / Données des examens complémentaires.

Le diagnostic du diabète insipide est porté devant une polyurie ≥ 5 l./jour et une densité urinaire ≤ 1007 en ayant pris soin d'éliminer auparavant une hypercalcémie, une hypokaliémie, une insuffisance rénale chronique.

— L'épreuve de restriction hydrique a été pratiquée sept fois.

● 2 fois elle a été bien supportée pendant 18 heures avec réduction de la diurèse, augmentation de la densité et de l'osmolarité urinaire (Goddon n° 1 et 4) ;

● 5 fois elle a été mal ou très mal supportée, la polyurie et la densité urinaire ne présentant pas les variations en sens inverse normales.

— L'épreuve de Carter et Robbins (17) a été pratiquée sept fois également.

- 1 fois elle s'est révélée positive entraînant une baisse de la diurèse mais avec une osmolarité urinaire ne dépassant pas 290 mOsm. (Goddon n° 4) ;

- 6 fois elle a été négative n'entraînant pas les variations escomptées.

— Le test à la nicotine de Cates et Garrod a été pratiqué une fois (Goddon n° 1) et n'a pas entraîné de réduction de la diurèse (alors que l'épreuve de la soif avait montré qu'il s'agissait d'une potomanie).

2. / Type de diabète insipide.

— Néphrogénique, un seul cas sur 22, celui de Demailly n° 1. A 14 ans ce garçon à une diurèse quotidienne de 10 à 15 l. avec une densité de 1006 à 1010. La restriction hydrique pendant 7 heures est très mal supportée et ne réduit pas la diurèse ; le test de Carter et Robbins n'entraîne ni réduction ni concentration des urines ; l'hormone antidiurétique IM ne réduit pas la polyurie de même que les thiazides, le clofibrate et le chlorpropamide.

— Pitressino-sensible dans 21 cas sur 22.

- Jamais secondaire (en particulier les examens neuro-radiologiques sont normaux dans tous les cas).

- Primitif dans 19 cas :

- ★ familial dans 11 cas (ascendants indemnes mais frères et/ou soeurs atteints : transmission récessive autosomale) ;

- ★ idiopathique dans 8 cas (aucun DI dans la famille).

- Induit par une potomanie dans 2 cas (Goddon n° 1 et 4).

3. / Thérapeutique instituée et ses résultats.

— Le déconditionnement a été utilisé dans le cas n° 1 de Goddon. Ce cas est très intéressant. Il s'agit d'un jeune homme âgé de 18 ans lors de la publication. Un diabète sucré fut découvert à 2 ans ; à 5 ans on notait déjà une polyurie disproportionnée par rapport à la glycosurie ; à 10 ans la diurèse était de 10 l./jour, l'osmolarité urinaire de 200 mOsm. et l'osmolarité plasmatique de 300 mOsm.,

l'épreuve de la soif pendant 18 heures était assez bien supportée et réduisait la diurèse à 3 l. pendant que l'osmolarité urinaire atteignait 600 mOsm.; le test de Carter et Robbins et le test à la nicotine étaient négatifs ; des essais d'administration de post-hypophyse IM, d'hydrochlorothiazide et de chlorpropamide per os restèrent pratiquement sans succès. A 17 ans la diurèse atteignait 12 l./jour avec une densité de 1006 et une osmolarité urinaire de 79 mOsm.; une épreuve de la soif pendant 12 h. fit diminuer la diurèse à 2,2 l. et augmenter l'osmolarité urinaire à 286 mOsm. ; l'ADH dosée biologiquement en fin d'épreuve était de $0,84 \mu \text{ UI/ml.}$ (normale $< 3 \mu \text{ UI/ml.}$). Un déconditionnement progressif a été entrepris et au bout de trois mois la diurèse était de 3 l./jour.

Le diagnostic de potomanie ne fait dans ce cas aucun doute et un diabète insipide induit aurait été sûrement constaté plus tard si les boissons n'avaient pas été diminuées.

— Le Chlorpropamide a été essayée dans 6 cas.

- Quatre bons résultats à la dose de 250 mg/j., 500 mg/j., 500 mg/j., et 750 mg/j. dans le dernier cas après sevrage de l'opothérapie entreprise 3 ans plus tôt (Jean n° 1) la diurèse passant de 6-8 l. à 2 l./jour avec négativation de la clearance de l'eau libre.

- Deux échecs :

Bretz n° 1 : 500 mg/j. mais l'effet s'est épuisé et a nécessité le recours au LVP spray ;

Goddon n° 1 mais nous avons vu qu'il s'agissait d'un potomane.

— L'hormonothérapie post-hypophysaire a été le traitement effectif dans 10 cas avec de bons résultats, dans un cas à la suite de l'échec de la chlorpropamide (Bretz n° 1), dans neuf cas d'emblée.

Il s'agissait soit de prise nasale de poudre post-hypophysaire, soit de LVP spray, soit de pitressine aqueuse IM, soit de tannate de pitressine in oil IM.

— Dans 7 cas le traitement, si traitement il y a eu, n'est pas précisé.

4. / Conclusions sur les caractères du diabète insipide.

— L'épreuve de restriction hydrique qui dans les cas n° 1 et 4 de Goddon a été bien supportée amène à se poser le problème de savoir s'il ne s'agit pas, dans certains cas du moins, d'une potomanie ; cette dernière pourrait être la conséquence de l'habitude de boire beaucoup du fait du diabète sucré. A l'encontre de cette hypothèse militent la rareté de l'association DS + DI, la fréquence des cas familiaux et le fait : qu'il existe des cas indiscutables où le DI précède le DS.

La potomanie pourrait également être la conséquence d'un trouble organique primitif du centre de la soif. On sait combien il est difficile de distinguer un DI primitif et un DI induit par une potomanie ancienne. A cet égard l'épreuve de restriction hydrique mérite la première place comme en témoigne le sujet n° 4 de Goddon qui supporte bien l'épreuve de la soif de 18 h. alors que les tests de Carter-Robbins et de Cates-Garrod sont négatifs.

Si les deux sujets de Goddon sont sans aucun doute des potomanes, dans la majorité des cas (5/7) l'épreuve de la soif quelquefois pratiquée assez rapidement après l'installation du syndrome polyuro-dipsique est mal ou très mal supportée et il semble bien que l'on ait affaire à un authentique diabète insipide primitif pitéssino-sensible.

Il est raisonnable dans ces conditions de considérer le diabète insipide comme un des symptômes important quoi qu'inconstant du syndrome que nous étudions.

— Le diabète insipide réagit en général bien à la thérapeutique par le chlorpropamide même quand une opothérapie a été instituée auparavant (Jean n° 1).

Cette observation doit-être confrontée aux divers modes d'action de chlorpropamide qui ont été proposés.

Arduino (4) a remarqué le premier, par hasard, l'action antidiurétique du chlorpropamide dans le DI en 1966. Celle-ci a été retrouvée plus tard pour tous les auteurs notamment Reforzo-Membrives (81) et Schaison (90).

★ Propriétés du chlorpropamide :

- inactif dans le DI néphrogénique (confirmé par le cas n° 1 de Demailly) tout comme l'ADH ;

- capable de négativer la clearance de l'eau libre (confirmé par la cas n° 1 de Jean) comme l'ADH ;

- action de l'éthanol :

selon Miller (69) l'éthanol réduit l'antidiurèse, selon Ingelfinger (55) et Schaison (90) l'éthanol ne corrige pas l'antidiurèse induite par le chlorpropamide .

- Dans les DI héréditaires :

selon Miller (69) le produit n'entraîne pas d'antidiurèse chez les rats atteints de DI hypothalamique héréditaire (agénésie des noyaux sécrétoires) ,

selon Ingelfinger (55) et Schaison (90) il est efficace dans les DI familiaux.

Miller conclue que le chlorpropamide agit en stimulant la sécrétion d'ADH post-hypophysaire ; à l'opposé Ingelfinger et Schaison pensent que le produit a une action ADH like sur le tube rénal sans relais hypothalamique. D'autres hypothèses pourraient être envisagées : restauration de la sensibilité des osmorécepteurs aux stimuli, potentialisation de l'action d'une faible quantité d'ADH endogène.

★ L'efficacité du chlorpropamide dans nos cas de DI familiaux à transmission récessive qui, comme nous le verrons, correspondent vraisemblablement à une dégénérescence du système hypothalamo-posthypophysaire plaide plutôt en faveur de l'hypothèse émise par Ingelfinger selon laquelle le sulfamide aurait une action ADH like. Cependant il se pourrait également que le produit potentialise l'action d'une faible quantité d'ADH encore présente (atteinte hypothalamique incomplète) : l'effet antidiurétique du chlorpropamide s'est épuisé dans le cas n° 1 de Bretz. D'autre part Martin (68) pense que le défaut initial dans le DI familial se situe au niveau du mécanisme osmorécepteur plutôt qu'au niveau du site de production de l'ADH ; dans cette hypothèse le sulfamide pourrait dans nos cas stimuler la sécrétion d'ADH ou restaurer la sensibilité des osmorécepteurs aux stimuli.

Comme on le voit le mécanisme d'action du chlorpropamide est encore assez mystérieux et nos observations de DI familial à transmission récessive ne permettent guère de le préciser davantage.

D. / PATHOGENIE DU DIABETE INSIPIDE.

Nous avons vu précédemment les problèmes qui pouvaient se poser entre un DI induit par une potomanie et un DI pitéssino-sensible primitif. Nous avons conclu que dans la majorité des cas il s'agissait d'un DI en apparence primitif, c'est la pathégonie de ce diabète insipide que nous allons essayer d'éclaircir.

Il n'y a pas eu d'autopsie de malade décédé atteint du syndrome que nous étudions. Comme dans le DI primitif on suppose qu'il s'agit d'une dégénérescence des noyaux supra-optiques mais il peut également s'agir d'une insensibilité des osmorécepteurs aux stimuli (Martin ; 68).

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées.

1. / Le caractère familial du DI, souvent retrouvé, permet d'éliminer :

- Un DI secondaire
 - . à n'importe quelle cause habituelle
 - . ou à un diabète sucré par angiopathie

des vaisseaux hypothalamo-posthypophysaire qui bien qu'exceptionnel semble cependant exister (Chute n° 1 ; 20). Le fait que le DI peut survenir avant le DS (3 cas) apporte un argument de plus contre cette hypothèse ;

- l'association fortuite à un DS d'un DI idiopathique.

2. / On peut discuter par contre l'association fortuite d'un DI familial commun à un DS.

- Le cas de Mosonyi (72.) est certainement de ce type. Le père à un DI familial à transmission autosomale dominante ; en effet deux de ses quatre frères, son père (90 ans) , son grand-père (décédé à 104 ans) ont un DI. La mère a un DS comme ses deux soeurs. La malade DS + DI a hérité le DS de sa mère et le DI de son père, une soeur a hérité du seul DS, une autre soeur du seul DI qu'elle a transmis à sa fille.

- Plusieurs autres auteurs ont étudié la transmission du DI héréditaire isolé.

- Adolphe puis Alfred Weil (108.) ont étudié sur cinq générations une famille atteinte de DI familial. Ils trouvent 35 sujets atteints sur 220. Sur la totalité des enfants de parents atteints plus de la moitié des garçons et plus du tiers des filles ont la maladie. Les auteurs concluent à un gène dominant autosomal. Le syndrome polyuro-dipsique quoique vraisemblablement présent dès la naissance fut objectivé avec certitude durant la deuxième année de la vie.

- Forssman (47) après avoir étudié cinq familles en trouve trois chez lesquelles la transmission est récessive liée au sexe sur le chromosome X et deux à transmission autosomale dominante.

- Martin (68) trouve dans ses deux familles une transmission autosomale dominante avec prépondérance masculine non expliquée.

- Levinger et Escamilla (65). étudient une famille sur sept générations et concluent à une hérédité dominante simple autosomale avec pénétrance médiocre.

— Nos cas ne répondent à aucun de ces modes de transmission.

- Aucun ascendant n'a de DI ; pas de prédominance de sexe.

- Et ont des caractères différents :
début plus tardif (âge moyen de découverte

9 ans) ;

présence d'une AO et parfois d'une surdité.

3. / DI héréditaire à transmission autosomale récessive génétiquement associé à un DS et à une AO , parfois également à une surdité.

Cette hypothèse s'accorde avec tous les caractères du DI rencontré dans nos cas.

CONCLUSIONS

— Un diabète insipide s'observe dans 30% des cas. Il s'agit d'un DI pitræssino-sensible primitif à transmission autosomale récessive génétiquement associé au diabète sucré et à l'atrophie optique.

— Le DI à souvent un caractère familial.

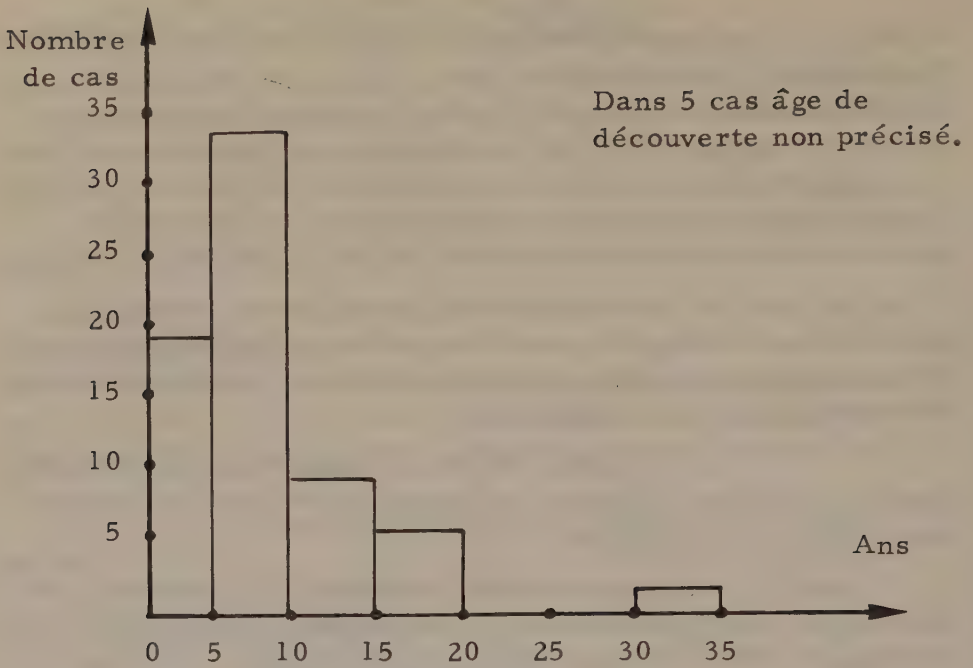


Fig. 1 - Distribution de l'âge de découverte du DS.

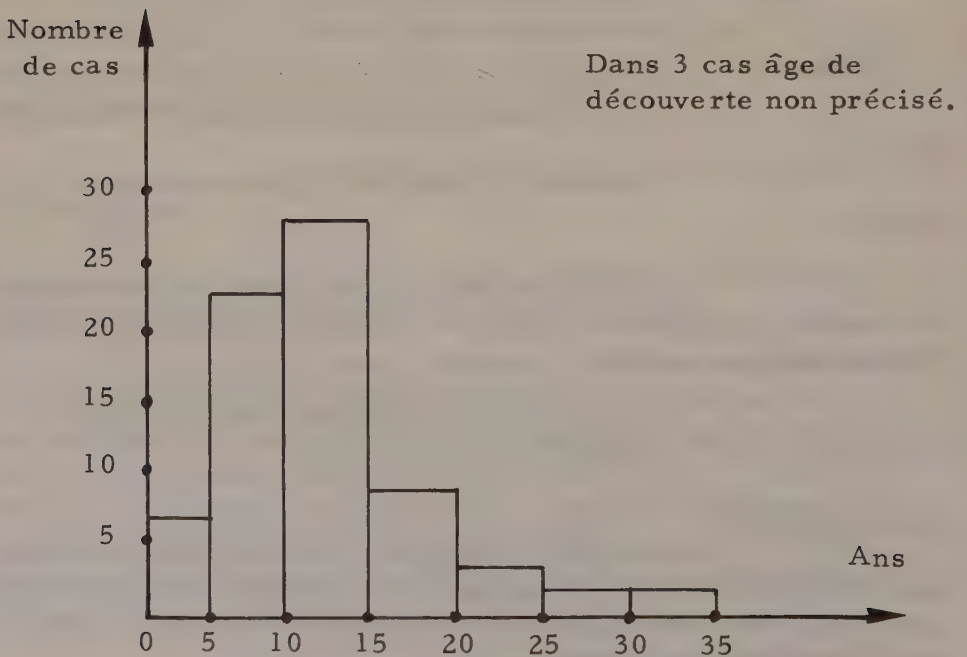


Fig. 2 - Distribution de l'âge de découverte de l'AO.

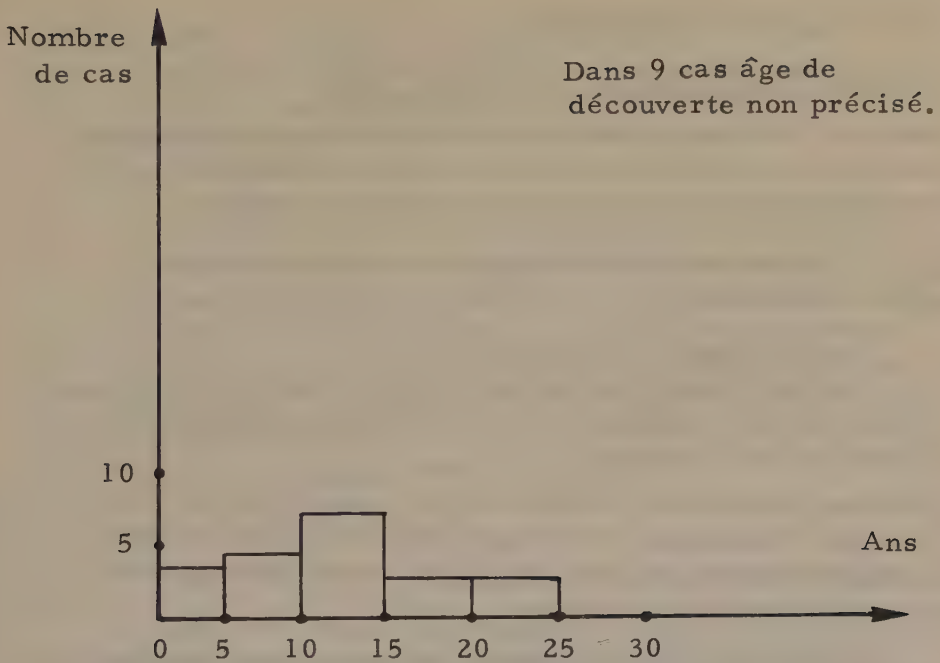


Fig. 3 - Distribution de l'âge de découverte de la surdité.

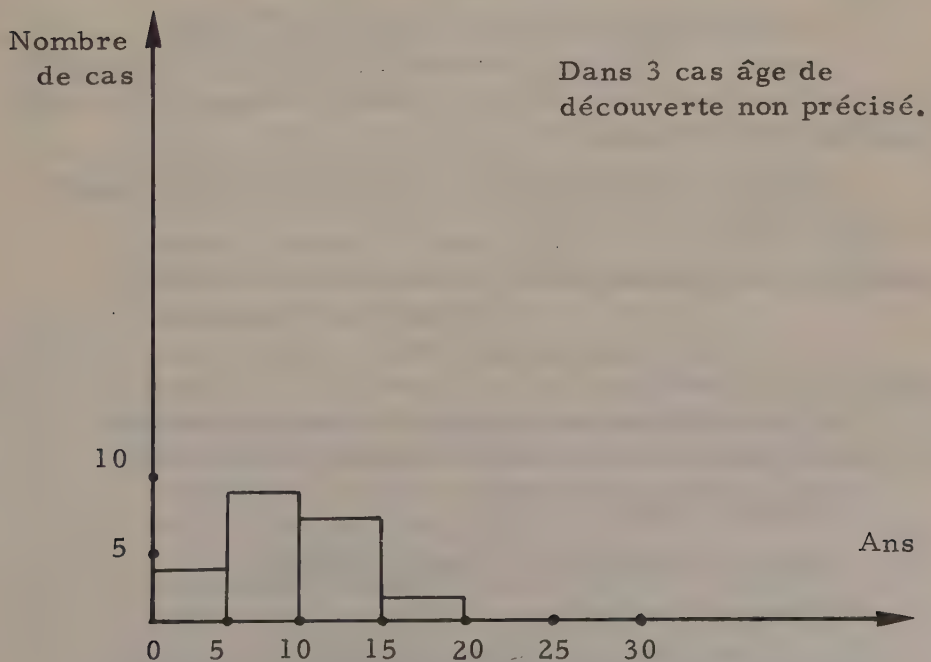


Fig. 4 - Distribution de l'âge de découverte du DI.

V - LES AUTRES TROUBLES

A. / TROUBLES NEUROLOGIQUES DIVERS.

Il convient d'étudier séparément les troubles neurologiques qui se rencontrent fréquemment au cours du diabète sucré et les troubles inhabituels au cours de cette maladie.

1. / Troubles neurologiques vraisemblablement d'origine diabétique.

— Neuropathie périphérique.

● Une diminution ou une abolition isolée des réflexes ostéo-tendineux achilléens seuls ou achilléens et rotuliens est assez souvent signalée.

Un examen électrique a été pratiqué chez le sujet n° 1 de Goddon (areflexie achillienne bilatérale) et a montré une atrophie neurogène bilatérale avec ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse.

● Le cas n° 3 de Barjon a une neuropathie sensitivo-motrice périphérique des 4 membres avec abolition des réflexes ostéo-tendineux achilléens et rotuliens et une vitesse de conduction nerveuse diminuée.

— Dissociation albumino-cytologique ; 2 cas.

Bonnet : LCR clair, contenant moins de 2 éléments/mm³, protéinorachie à 1,80 g/l. , pas de blocage à l'épreuve de Queckenstedt-Stookey.

Bretz n° 1 : LCR fluide, clair, sans cellule, protéinorachie 1,80 g/l.

Cependant dans la majorité des cas le LCR est normal.

2. / Troubles neurologiques sans rapport avec le diabète.

— Des troubles neurologiques sans rapport avec le DS sont signalés chez 14 des 72 sujets (environ 20%).

● Retard mental 5 cas.

Herrera-Pombo n° 1 : retard mental

Tyrer n° 1 : QI 75.

Rose n° 3 ; intelligence inférieure à la normale ; EEG : dysrythmie diffuse modérée avec tracé d'allure épileptiforme, LCR normal.

Rose n° 5 : QI 70, encéphalographie gazeuse : atrophie cérébrale; EEG : analogies diffuses ; LCR : pression diminuée, protéinorachie 1,03 g/l. avec présence de globulines.

Rose n° 6 : à 23 ans dysarthrie, les tests psychologiques concluent à une détérioration mentale récente l'encéphalographie gazeuse est normale mis à part un kyste pinéal déformant la partie postérieure du IIIème ventricule et la partie supérieure de l'aqueduc ; EEG : anomalies diffuses avec grandes ondes bilatérales de cycle 4-7/sec. ; LCR : pression normale, protéinorachie 0,5 g/l.

● Comitialité ; 5 cas.

Tyrer n° 2 et 3 : épilepsie (antécédents familiaux).

Jean n° 1 : à 10 ans épisodes critiques avec pâleur, hypotonie et perte de connaissance sans hypoglycémie nécessitant un traitement par l'Epiclase ; encéphalographie gazeuse à 12 ans normale ; EEG : à 10 ans tracé normal mais sous sommeil dysfonctionnement bilatéral prédominant à droite , à 12 ans tracé normal.

Bretzn° 2 : crises de grand mal sans hypoglycémie ; EEG : bouffées sporadiques de pointes de faible amplitude et d'ondes lentes, anomalies augmentées par l'hyperventilation, la SLI n'entraînant pas de réponse (AO) ; LCR fluide, clair, sans cellule avec protéinorachie à 1,80 g/l. (DS) ; traitement par Dilantin.

Bretzn° 2 : crises d'épilepsie généralisées sans hypoglycémie ; EEG à 19 ans suggère une lésion temporale antérieure gauche, à 22 ans ondes $\propto$ attribuées au déficit visuel pas de signes focaux ; traitement par Dilantin.

● Adiadococinésie ; 4 cas.

Cooper (23) a revu le cas n° 3 de Wolfram (113) douze ans après la publication de ce dernier. Il a trouvé des ROT très diminués, une abolition des réflexes cutanés abdominaux et crémastériens,

une hypotonie du sphincter anal et une adiadococinésie.

Selon le malade ses trois frères et soeurs présentaient les mêmes troubles.

— Fréquence des troubles neurologiques de type central.

- Fréquence générale : 20% (14/72)

- Fréquence en fonction :

- ★ de la présence d'une surdité.

Sur 30 malades avec surdité 8 ont des troubles neurologiques (27%) ; sur 42 malades sans surdité 6 ont des troubles neurologiques (14%) ; ces derniers troubles sont donc 2 fois plus fréquents quand il existe une surdité.

Inversement sur 14 malades avec troubles neurologiques 8 ont une surdité (60%), la surdité est donc particulièrement fréquente lorsqu'il existe des troubles neurologiques centraux.

- ★ de la présence d'un diabète insipide.

Sur 22 sujets avec DI 3 ont des troubles neurologiques (14%) ; sur 50 sujets sans DI 11 ont ce genre de troubles (22%).

Inversement sur 14 malades avec troubles neurologiques 3 ont un DI (environ 20%) alors que la fréquence générale du DI est de 30%.

Les troubles neurologiques semblent donc un peu moins fréquents lorsqu'il existe un DI et inversement.

- Fréquence selon le caractère familial du syndrome.

- ★ Sur les 72 cas atteints du syndrome 50 sont des cas familiaux et parmi eux 12 ont des troubles neurologiques (24%) ; 22 sont des cas isolés et parmi eux 2 ont des troubles neurologiques, ces derniers semblent donc se rencontrer plus fréquemment dans les cas familiaux que dans les cas isolés.

- ★ Sur les 22 familles où au moins 2 membres de la même fratrie sont atteints du syndrome, dans 17 fratries il n'existe pas de troubles neurologiques, dans 3 fratries tous les membres en sont atteints, 2 fratries sont dissociées (Rose n° 3 ; Jean n° 1).

Les troubles neurologiques ont donc un caractère familial assez net.

● Répartition selon le sexe.

Nous trouvons 11 sujets de sexe masculin pour 3 de sexe féminin. Les troubles neurologiques semblent donc prédominer chez les hommes.

En conclusion des troubles neurologiques de type central sans rapport apparent avec le diabète sont signalés chez 20% des malades avec un caractère familial assez net. De tels troubles semblent plus fréquents lorsqu'il existe une surdité et en l'absence de diabète insipide. Ces faits semblent indiquer que le syndrome d'hérédo-dégénérescence nerveuse peut-être plus ou moins étendu et déborder le cadre des nerfs optiques et acoustique et de l'hypophalamus.

B. / LES TROUBLES UROLOGIQUES.

1. / Ils sont signalés chez 12 sujets (17%).

— Il faut distinguer les troubles urologiques associés à un DI des troubles urologiques constatés en l'absence de DI.

● Avec DI ; 8 cas.

★ De Sanctis : urétérohydronéphrose bilatérale.

★ Bretzn° 1 : DI découvert à 7 ans 1/2 ; UIV à 16 ans (énurésie) : rein droit 14 cms, rein gauche 14,5 cms (limite supérieure de la normale), urétéro-hydronéphrose droite discrète, vessie atone avec résidu mais sans reflux.

★ Bretzn° 2 : DI à 10 ans 1/2 , UIV à 22 ans : dilatation urétérale droite sans tortuosité ; UPR : évacuation incomplète de la vessie.

★ Goddon n° 1 : DI à 8 ans ; à 17 ans rétention urinaire incomplète avec distension vésicale méconnue du malade, retard mictionnel, énorme globe vésical ; UPR : énorme vessie avec urétéro-hydronéphrose bilatérale monstrueuse.

★ Demailly n° 1 : DI néphrogénique découvert à 14 ans ; à 14 ans UIV: reins de volume normal, urétéro-hydronéphrose bilatérale ; UPR reflux vésico-urétéral, vessie volumineuse atone à contours irréguliers et diverticules.

- ★ Moore : DI à 9 ans ; à 10 ans distension abdominale due à une vessie atone neurologique sans incontinence, pas de sensation de plénitude ; UIV : grande dilatation bilatérale du haut appareil urinaire sans reflux.
- ★ Raiti n° 1 : DI découvert à 3 ans ; à 3 ans, UIV : urétéro-hydronéphrose bilatérale, cystoscopie : hypertrophie vésicale, orifices urétéraux normaux, pas d'hypertrophie du col vésical ; après 4 mois de traitement par la post-hypophyse dilatation des 2 uretères considérablement réduite et hydronéphrose pas évidente ; à 11 ans UIV : urétéro-hydronéphrose bilatérale, cystogramme : capacité vésicale de 350 ml. pas de reflux, cystoscopie col vésical normal, UPR dilatation modérée des voies urinaires.
- ★ Raiti n° 2 : DI à 5 ans ; à 14 ans UIV normale, cystogramme : vessie de 400 ml. pas de reflux pas d'obstruction au niveau du col vésical.
 - Sans DI ; 4 cas.
- ★ Wolfram n° 3 : à 5 ans difficulté à vider la vessie ; à 9 ans vessie atone ; à 21 ans vessie percutable jusqu'à l'ombilic.
- ★ Schaw n° 2 : à 17 ans peut uriner 900 ml. alors même qu'elle ne ressent pas de sensation de plénitude vésicale ; cystomanométrie : la pression vésicale passe de 15 à 18 cms H_2O en remplissant à 450 ml., à 500 ml. des contractions volontaires produisent des séries de pics d'amplitude atteignant 40 cms, pas de sensation de plénitude.
- ★ François n° 1 : hydronéphrose bilatérale.
- ★ François n° 2 : énurésie nocturne, hydronéphrose bilatérale avec pyélectasie.
- Au total :
 - dilatation du haut appareil urinaire 9 cas
 - sans DI 2 cas
 - avec DI 7 cas ;

- méga-vessie 9 cas

- ★ associée à une dilatation du haut appareil 6 cas
 - avec DI 6 cas
 - sans DI 0 cas ;

- ★ isolée 3 cas

- avec DI 1 cas
- sans DI 2 cas.

2. / Fréquence.

- Fréquence générale : 17%.

- Fréquence en fonction :

- de la présence d'un DI ;

Sur 22 malades avec DI 8 ont des troubles urologiques (30%) ; sur 50 malades sans DI 4 ont ce genre de troubles (8%) ; les troubles urologiques sont donc environ 4 fois plus fréquents lorsqu'il existe un DI,

inversement sur 12 malades ayant des troubles urologiques 8 ont un DI (66%) et 4 (33%) en sont exempts , le DI est donc 2 fois plus fréquent quand il existe des troubles urologiques ;

- de la présence d'une surdité ;

Sur 30 sujets avec surdité 5 ont des troubles urologiques (17%) et sur 42 sujets sans surdité 9 ont ces troubles ; inversement sur les 12 malades avec troubles urologiques 5 ont une surdité (30%) ;

les troubles urologiques sont donc aussi fréquents qu'il existe ou non une surdité et inversement;

- de la présence de troubles neurologiques de type périphérique ou central ;

sur 19 sujets avec troubles neurologiques 5 ont des troubles urologiques (26%), sur 53 sujets sans anomalies neurologiques 7 ont des troubles urologiques (13%) ; les derniers troubles sont donc 2 fois plus fréquents lorsqu'il existe des anomalies neurologiques ; inversement sur les 12 sujets avec troubles urologiques 5 ont des troubles neurologiques (42%) ce qui est nettement plus élevé que la fréquence générale de ces troubles (26%).

- Fréquence en fonction du caractère familial du syndrome.

- Sur les 72 sujets atteints du syndrome DS-AO 50 sont des cas familiaux et parmi eux 9 ont des troubles urologiques (18%), 22 sont des cas isolés et parmi eux 3 ont ce genre d'anomalie (14%). Les troubles urologiques sont donc aussi fréquents dans les cas familiaux et dans les cas isolés.

- Sur les 22 familles où au moins deux membres de la même fratrie sont atteints du syndrome, dans 16 fratries aucun des membres n'a d'anomalies urologiques, dans 3 fratries tous les membres ont ce genre de troubles, dans 3 fratries certains en présentent, d'autres pas.

Le caractère familial des troubles urologiques s'il n'est pas évident semble donc cependant exister.

— Répartition selon le sexe.

Huit cas concernent des sujets du sexe masculin, quatre sont du sexe féminin.

Il semble donc y avoir une prédominance du sexe masculin.

3. / Pathogénie.

- L'association fortuite est éliminée par la fréquence de ces troubles (17%) et le fait que dans trois fratries tous les sujets sont atteints.

- Trois hypothèses peuvent expliquer les anomalies du tractus urinaire et chacune d'entre elles a probablement sa part de vérité.

- Rôle génétique.

De Sanctis (33) le tient pour seul responsable.

Les deux frères de François présentent tous deux une hydronéphrose bilatérale sans DI.

Cependant les cas de fratries dissociées sont difficilement explicables par cette seule hypothèse.

- Rôle de la neuropathie diabétique.

Elle expliquerait en particulier les vessies atônes neurogéniques qui sont de constatation fréquente au cours du diabète (Bartley 10 ; De Calvi 29 ; Larcan 64.)

Les cas familiaux font douter de ce rôle exclusif.

- Rôle de la polyurie engendrée par le DI.

La constatation d'une urétéro-hydronéphrose lors d'un diabète insipide est bien connue (Burka 16 ;

Chung 19 ; Manson 67 ; Pelkey 76 ; Silverstein 94 ; Weller 109.)

Nous avons vu que les troubles urologiques étaient 4 fois plus fréquents lorsqu'il existe un DI.

Cependant ces troubles existent également, bien que rarement, en l'absence de DI.

En conclusion des troubles urologiques à type d'urétéro-hydronéphrose et de méga-vessie se rencontrent dans 17% des cas et apparaissent particulièrement fréquents lorsqu'il existe des troubles neurologiques et surtout un diabète insipide. Plusieurs facteurs expliquent ces anomalies dont le principal semble être la polyurie.

C. / LES TROUBLES GONADIQUES.

Une insuffisance gonadique plus ou moins franche est observée chez 11 de nos 72 sujets (15%).

1. / Différentes variétés de troubles rencontrés.

— Hypogonadisme franc avec atrophie gonadique.

• Avec FSH élevée.

★ Demailly n° 1. Jeune homme de 20 ans.

A 12 ans opéré d'un hypospadias.

A 13 ans 1/2 développement pubertaire insuffisant traité par douze injections de gonadotrophines.

A 17 ans : morphologie klinefelterienne, testicules 1,5 x 2,5 cms peu sensibles, verge 5 cms, scrotum normal, gynécomastie de 5 cms de diamètre avec aréole de 3 cms, pilosité pubienne et axillaire normale, dermatoglyphes anormaux ; explorations biologiques : 17 CS 4 mg/24 h., 17 OH 3,5 mg/24 h., oestrone + oestradiol 5 µ g/24 h., oestriol 5 µ g/24 h., FSH + pour 40 US négatif pour 80 US, stimulation par HCG entraîne une augmentation des 17 CS, chromatine sexuelle négative, caryotype 46 XY, biopsie testiculaire : scléro-hyalinose des parois tubulaires, rares spermatogonies, légère hypertrophie du tissu interstitiel.

★ Barjon n° 2. Jeune homme de 19 ans.

A 13 ans : 1,59 m, 46 kgs, FSH 5 U. Rat, test à la métopirone normal.

A 18 ans : taille normale, rapport bihuméro-bitrochanténien 1,33, rapport segment inférieur - segment supérieur 1, olfaction normale, testicules noyau de cerise, verge et tractus génital normaux, pilosité de type masculin (P5, A3, B2), pas de gynécomastie ; explorations biologiques : 17 CS 7,6 mg/24 h., FSH + pour 80 US, caryotype 46 XY avec double satellite sur un chromosome du groupe D comme le frère (hypogonadisme), la soeur et le père (sains), biopsie testiculaire : scléro-hyalinose des parois des tubes, quelques spermatocytes, azoospermie, hyperplasie en nappe des cellules de Leydig.

● Avec FSH normale.

★ Barjon n° 1. Jeune homme de 17 ans.

A 16 Ans : taille normale, testicules noyau de cerise, verge et pilosité normales, pas de gynécomastie ; explorations biologiques : 17 CS 6 mg/24 h., FSH + pour 25 US, caryotype 46 XY avec double satellite sur un chromosome du groupe D, biopsie testiculaire : scléro-hyalinose des parois tubulaires, quelques spermatocytes, hyperplasie leydigienne.

● Avec FSH abaissée.

★ Wolfram n° 3. Jeune homme de 21 ans.

A 21 ans : taille normale, pilosité faciale d'adolescent, testicules atrophiques, prostate petite, légère gynécomastie avec plusieurs nodules fermes dans le sein gauche ; explorations biologiques : 17 CS 3,4 mg/24 h., 17 OH 7 mg/24 h., FSH 5 U.Rat, biopsie testiculaire : atrophie marquée des tubes avec aspermatogénèse, hyperplasie des éléments interstitiels.

● Dosage de FSH non rapporté.

★ Tyrer n° 1. Jeune homme de 18 ans.

A 17 ans : retard staturo-pondéral, absence de pilosité faciale et pubienne, petits testicules, petite prostate.

★ Bonnet. Jeune homme de 23 ans.

A 23 ans : retard staturo-pondéral (1,45 m., 39 kgs), aspect 12-13 ans, caractères sexuels secondaires à peine marqués avec seulement discret début de pilosité axillaire, testicules et verge peu développés, caryotype 46 XY.

★ Ikkos n° 1. Jeune femme de 23 ans.

A 13 ans : puberté mais pas de règles.

A 17 ans : aménorrhée primaire ; cycles artificiels pendant 6 mois, pas de règles à l'arrêt du traitement.

A 20 ans : retard statural (1,46 m., 46 kgs)
organes génitaux externes et utérus atrophiques ; explorations biologiques : frottis vaginaux : imprégnation oestrogénique modérée sans variation cyclique, test à la métopirone normal, caryotype 46 XX.

— Hypogonadisme discret sans atrophie gonadique.

- Pilosité réduite.

- ★ Ikkos n° 2. Jeune homme de 18 ans.

A 15 ans pilosité axillaire et pubienne normale pour l'âge, voix normale.

A 18 ans : retard staturo-pondéral (1,53 m., 42,5 kgs), aspect de 13 - 15 ans, pas d'expérience d'érection, pas de barbe, pilosité normale sur les membres supérieurs et inférieurs mais absente sur le thorax, organes génitaux externes et prostate normaux ; explorations biologiques : spermogramme normal, pas de chromatine sexuelle, caryotype 46 XY, test à la métopirone positif.

- ★ Rose n° 7. Jeune homme de 17 ans.

A 17 ans : 1,72 m., obésité, minime pilosité pubienne, axillaire et faciale, organes génitaux externes normaux.

- Aménorrhée intermittente.

- ★ Tunbridge n° 2. Jeune femme de 30 ans.

Aménorrhée intermittente, aucun signe pathologique au niveau de l'abdomen et du pelvis.

- Retard pubertaire.

- ★ Wolfram n° 2. Jeune homme de 15 ans.

A 15 ans : pas de puberté, apparence générale : infantilisme modéré.

— Au total nous trouvons 11 cas d'hypogonadisme ;

- 7 avec atrophie gonadique dont :

4 syndromes pseudo-klinefeliériens à caryotype normal (2 avec FSH élevée, 1 avec FSH normale, 1 avec FSH abaissée) ;

3 difficiles à classer en l'absence de biopsie et de dosage de FSH, la petite taille évoquant cependant une origine hypophysaire.

- 4 avec gonades de taille normale.

2. / Fréquence.

— Fréquence générale 15% (11/72).

— Fréquence en fonction :

- de la présence d'une surdité ;

sur 30 malades avec surdité 9 ont un hypogonadisme (30%) ;
sur 42 malades sans surdité 2 seulement ont ce symptôme (5%) ; les troubles gonadiques se rencontrent donc 6 fois plus souvent lorsqu'il existe une surdité ;
inversement sur 11 malades hypogonadiques 9 ont une surdité (75%), la surdité est donc beaucoup plus fréquente chez ces sujets,

- de la présence de troubles neurologiques de type central non liés au diabète ;

sur 14 sujets atteints de ce genre de troubles 3 sont hypogonadiques (21 %) ; sur 58 sujets sans troubles neurologiques 11 ont un hypogonadisme (20%) ; ce dernier est donc aussi fréquent qu'il existe ou non des troubles neurologiques ;

inversement sur 11 malades hypogonadiques 3 ont des troubles neurologiques (30%) ; ces troubles paraissent donc un peu plus fréquents chez les hypogonadiques que chez les normaux (20%) ;

- de la présence d'un DI ;

sur 22 sujets avec DI 2 ont un hypogonadisme (10%) ; sur les 50 sujets sans DI 9 sont hypogonadiques (18%) ; les troubles gonadiques seraient donc plutôt plus fréquents en l'absence de DI ;

inversement sur 11 sujets hypogonadiques 2 seulement ont un DI (5%) ; le DI est donc moins fréquent quand il existe un hypogonadisme.

— Fréquence selon le caractère familial du syndrome.

- Sur les 72 sujets atteints du syndrome 50 sont des cas familiaux et parmi ceux-ci 8 ont un hypogonadisme (16%), 22 sont des cas isolés et parmi eux 3 ont ce trouble (14%). Les troubles gonadiques ont donc une fréquence égale dans les cas familiaux et dans les cas isolés.

- Sur les 22 familles où plusieurs membres de la même fratrie sont atteints du syndrome, 17 fratries sont indemnes de troubles gonadiques, dans 1 fratrie les 2 frères sont touchés (Barjon n° 1 et 2), 4 fratries sont

apparemment dissociées mais pour 2 d'entre elles on ne peut pas juger car les frères et/ou soeurs du ou des sujets atteints n'ont pas l'âge de la puberté (Ikkos : n° 1 et 2 hypogonadisme, n° 3 a 11 ans ; Tyrer : n° 1 hypogonadisme, n° 2 et 3 ont 12 et 5 ans) ; dans une fratrie (Wolfram) les deux frères sont atteints, les deux soeurs sont indemnes, une seule fratrie est réellement dissociée (Tunbridge) mais ce cas est limite car la jeune femme de 30 ans ne présente qu'une aménorrhée intermittente.

Au total on peut dire que l'hypogonadisme à un caractère familial marqué.

— Répartition selon le sexe.

9 cas correspondent à des sujets de sexe masculin, 2 cas seulement sont rencontrés chez des femmes ; l'hypogonadisme prédomine donc indiscutablement chez les sujets de sexe masculin.

3. / Pathogénie.

— La fréquence et le caractère familial de l'hypogonadisme permettent d'éliminer :

- l'association fortuite ;
- le rôle du diabète sucré bien que Rundles (87) pense que la neuropathie diabétique peut entraîner des troubles génitaux à type de tendance à la démasculinisation.

— L'hypogonadisme semble lié génétiquement aux autres atteintes.

● Certains cas pourraient s'expliquer par une atteinte hypothalamo-hypophysaire tels l'hypogonadisme hypogonadotrophique du cas n° 3 de Wolfram et les 3 hypogonadismes avec retard statural et gonades de taille normale.

● Par contre les hypogonadismes hypergonadotrophiques ou normogonadotrophiques sont plus difficiles à interpréter.

Cooper (24) fait le rapprochement avec les hypogonadismes observés au cours des paraplégies traumatiques et au cours de différents syndromes de dégénérescences nerveuses et évoque l'hypothèse d'un faisceau trophique hypothalamo-gonadique. Dans cette hypothèse on pourrait attribuer dans tous les cas l'hypogonadisme observé au cours du syndrome que nous étudions à une atteinte nerveuse de type central, hypothalamo-hypophysaire ou médullaire.

Ce serait un élément de plus à intégrer dans le syndrome d'hérédo-dégénérescence nerveuse (comme l'AO, la surdité, le DI etc...)

En conclusion.

Un hypogonadisme plus ou moins marqué est observé dans 15% des cas ; il se rencontre essentiellement chez les hommes et a un caractère familial net ; une surdité lui est fréquemment associé ; il ferait partie du syndrome d'hérédo-dégénérescence nerveuse.

D. / TROUBLES DIVERS.

Des troubles divers sont signalés mais ils sont tellement disparates et peu fréquents qu'il s'agit sûrement d'une simple coïncidence.

- Troubles thyroïdiens : 3 cas dont 1 goître simple et 2 hypothyroïdies frustes.
- Antécédents de tuberculose pulmonaire : 2 cas.
- Spina-bifida : 2 cas.
- Anémies : sidéroblastique 1 cas et hémolytique 1 cas.
- Antécédents de poliomyélite 1 cas.
- Myosite interstitielle 1 cas.
- Obésité 1 cas.

°

° °

ETUDE GENETIQUE

I. ETUDE DES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES DES 44 FAMILLES DE NOS 72 CAS. (Tableau n° 4)

On remarque :

A. / La fréquence des antécédents familiaux de DIABETE SUCRE qui sont retrouvés dans 20 familles regroupant 32 cas soit 46%, absents dans 22 familles groupant 37 cas soit 54% ; dans 2 familles (3 cas) nous n'avons pas de renseignement à ce sujet.

1. / Chez les frères et soeurs des sujets atteints du syndrome un diabète sucré isolé est exceptionnel et encore sujet à caution.

— Diabète insulino-dépendant (type II).

● Le cas n° 3 de Goddon, soeur cadette des n° 1 et 2 a 5 ans lors de la publication ; un DS a été découvert à 4 ans. Rien ne dit que les autres symptômes ne vont pas apparaître plus tard comme c'est souvent le cas.

● 3 frères et soeurs des cas n° 1 et 2 de Casa sont décédés à 6, 14 et 19 ans de coma diabétique.

Cependant ces sujets avaient peut-être une AO associée.

● 1 frère ou 1 soeur des malades n° 1, 2 et 3 de Ikkos est mort à 8 ans de coma diabétique mais peut-être avait-il également une AO.

— Diabète non-insulino-dépendant (type I).

Aucun cas n'est rapporté.

— Diabète chimique.

Une soeur de 12 ans des cas n° 1 et 2 de Goddon a

un hyperinsulinisme lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os.

Au total on peut dire que parmi les frères et soeurs des sujets atteints du syndrome DS - AO aucun n'a un DS isolé. En d'autres termes le DS quand il existe dans ces fratries s'accompagne obligatoirement d'une atteinte nerveuse, atrophie optique en particulier.

2. / Un diabète sucré chez les parents des sujets atteints du syndrome est également exceptionnel.

— Aucun DS insulino-dépendant.

— DS non insulino-dépendant ; 2 cas (mère du sujet de Bonnet ; mère des deux frères de François).

— HGP per os prédiabétique : 2 cas (père et mère des 2 frères de Bretz ; mère des frères n° 3 et 4 de Rose).

3. / Dans l'immense majorité des 20 familles où des antécédents de diabète sont observés, ce sont d'autres membres de la famille qui sont diabétiques. Au total :

8 familles ont au moins un de leurs membres atteint de DS insulino-dépendant certain ;

12 familles ont au moins un de leurs membres atteint de DS non-insulino-dépendant ou de type non précisé.

B. / Aucun antécédent d'ATROPHIE OPTIQUE, DE SURDITE PRECOCE ou DE DIABETE INSIPIDE n'est signalé chez les 44 familles.

C. / Certains antécédents pathologiques particuliers sont notés dans quelques familles.

— Maladies thyroïdiennes

goître simple : 3 familles ;

thyroétoxicose : 2 familles ;

myxoedème : 1 famille.

— Troubles neurologiques

épilepsie : 1 famille ;

retard mental : 2 familles .

— Protanopie : 2 familles .

AUTEURS	CONSANGUINITE	PARENTS	FRATRIE		AUTRES MEMBRES DE LA FAMILLE
			TOTAL	AUTRES ENFANTS	
GREGG N° 1 et 2	-	-	8	-	-
WOLFRAM N° 1, 2, 3 et 4	-	-	8	-	Tante maternelle = DS
TYRER N° 1, 2 et 3	+ Cousins germains	-	4	-	Oncle paternel = Epilepsie 2 tantes = Goffre
STANBURY N° 1, 2 et 3	-	-	9	-	-
DE LAWTER	?	-	2	-	Grand-père maternel = DS
CASA N° 1 et 2	-	-	5	5 enfants † dont 3 de DS type II	-
TUNBRIDGE N° 1 et 2	?	-	3	-	-
WALSH	?	-	?	?	?
SCHAW N° 2	?	-	13	1 soeur (n° 1) DS + S 2 enfants †	Cousine germaine = DS + ret. ment. Nièce (n° 3) = DS + AO + S
SCHAW N° 3	-	-	1		1 tante (n° 1) = DS + S 1 tante (n° 2) = DS + AO + S
RAITI N° 1 et 2	-	-	4	-	-

AUTEURS	CONSANGUINITE	PARENTS	FRATRIES		AUTRES MEMBRES DE LA FAMILLE
			TOTAL	AUTRES ENFANTS	
BARJON N° 1 et 2	-	Père = Protanopie + anomalie chromosom.	3	Soeur : anomalie chromosomique	Gd oncle paternel = dyschromatopsie Tante paternelle = DS II Cousine 2ème degré = DS
BARJON N° 3	-	Mère = Goître simple	4	-	-
FRANCOIS N° 1 et 2	+ Cousins germains	Mère = DS frust. + myxoedème avec goître	4	3 demi frères et soeurs nés d'un 1er mariage sains	Gd mère maternelle = DS + myxoedème
ROSE N° 1	+ Cousins germains	-	2	-	Tante pat. = thyrotoxicose Gd tante paternelle = DS
ROSE N° 2	-	Mère † à 38 ans = ∅	1	2 demi soeurs côté maternel saines	Cousin germain = DS II Gd mère maternelle = DS
ROSE N° 3 et 4	-	Père = Glycosurie rénale. Mère = goître + Pré DS	3	-	-
ROSE N° 5	-	Père = thyrotoxicose (thyroïdectomie)	3	-	-
ROSE N° 6	+ Cousins germains	-	1		2 enfants d'une tante † à 14 et 4 ans de DS II
ROSE N° 7	-	-	3	-	-
RORSMAN N° 1, 2, 3 et 4	-	-	5	-	3 oncles et tantes = stérilité involontaire.
AMBRO N° 1	?	?	?		?

AUTEURS	CONSAINGUINITE	PARENTS	FRATRIE		AUTRES MEMBRES DE LA FAMILLE
			TOTAL	AUTRES ENFANTS	
AMBRO N° 2	?	?	?		?
KLINGER N° 1 et 2	?	?	?		?
STOPPOLONI N° 1	-	-	?	1 frère ou 1 soeur DS + DI	-
DEMAILLY N° 1	-	-	6	-	Gd père maternel = DS Oncle maternel = DS
GROSZ	-	-	?	.	-
BONNET	-	Mère = DS tardif	5	-	-
CORDIER N° 1 et 2	-	-	5	1 enfant ↑ âge en bas	N° 1 a eu 3 grossesses : accouchement prématurés au 8ème mois d'un ↑ né.
BRETZ N° 1 et 2	-	Père et mère : courbe d'HPO = Pré DS	3	-	Oncle pat. et cousin germain du Père = DS Cousin 2ème degré mère = DS
IKKOS N° 1, 2, et 3	+ Cousins 2è degré	-	4	1 enfant ↑ neonatale 1 enfant ↑ 8 ans =DS	Cousine germ. de GM maternel. = DS + cécité Oncle paternel = retard mental
JEAN N° 1 et 2	-	-	?		-
HERRERA-POMBO N° 1, 2 et 3	+	-	?	1 soeur = DI + spina bifida (n° 4)	-

AUTEURS	CONSANGUINITE	PARENTS	FRATRIE		AUTRES MEMBRES DE LA FAMILLE
			TOTAL	AUTRES ENFANTS	
HERRERA-POMBO N° 5	-	-	?		Diabète sucré
HERRERA-POMBO N° 6	-	-	?		Diabète sucré
HERRERA-POMBO N° 7	+	-	?		Diabète sucré
MOORE	?	?	?		?
SARAUX N° 1	+	-	2	-	-
SARAUX N° 2	Cousins germains	-	2	-	Arrière gd mère = DS
SARAUX N° 3 et 4	-	-	2	Soeur aînée †	2 cousins 3ème degré = DS II
DE SANCTIS	-	-	?		-
GODDON N° 1 et 2	-	-	5	1 soeur 5 ans = DS II 1 soeur 12 ans = HPO hyperinsulinisme	
GODDON N° 4	+	-	4	-	-
LESTRADET N° 1 et 2	-	Père = protanopie congénitale	4	-	Arrière GP mat. = DS II Bisaïeul mat = DS I

Ces antécédents sont donc rares et il s'agit vraisemblablement d'une contingence ; notons toutefois que des antécédents de dysthyroïdie ont été observés dans 6 familles sur 44.

II. TRANSMISSION DU SYNDROME DS - AO ASSOCIE EVENTUELLEMENT A UNE SURDITE, UN DIABETE INSIPIDE ET A D'AUTRES TROUBLES NEUROLOGIQUES.

Le caractère familial du syndrome est démontré par la fréquence des cas familiaux. En effet 50 cas sur 72 (70%) sont observés dans 22 familles ; 22 cas (30%) sont isolés et concernent évidemment 22 familles.

A. / MODE DE TRANSMISSION.

1. / Il s'agit d'une transmission autosomale.

Sur 50 cas familiaux : sexe M 26; sexe F 24.

Sur 22 cas isolés : sexe M 12; sexe F 9.

Au total 72 cas dont 38 sont de sexe masculin et 33 de sexe féminin.

2. / Récessive comme le prouvent :

— le fait que les ascendants sont toujours indemnes de l'affection ;

— la fréquence de la consanguinité .

Parmi les 22 fratries où plusieurs membres sont atteints 4 mariages consanguins, parmi les 22 fratries où un seul sujet est atteint 5 mariages consanguins .

Au total sur 44 unions 9 sont consanguines (20%) alors que seulement 2% des mariages en France sont consanguins.

— Dans le cadre d'une transmission récessive on s'attendrait à avoir, en effectuant des statistiques sur le nombre total des enfants nés de ces 44 mariages, 25% de sujets malades et 75% de sujets sains (50% porteurs de la tare + 25% à génotype normal). Or il n'en est pas ainsi. Sur 127 sujets 56 sont atteints (dans 16 fratries nous ne connaissons pas le nombre total d'enfants) soit 44% au lieu des 25% prévus. Cette proportion plaiderait plutôt en faveur

d'une transmission dominante mais dans nos cas les ascendants sont toujours indemnes.

Ce point demeure inexpliqué ; peut-être que l'échantillonnage n'est pas suffisant ou pas suffisamment représentatif en particulier du fait que les cas familiaux conduisent certainement à des publications plus nombreuses que les cas isolés à l'intérieur d'une nombreuse fratrie saine.

— La descendance des sujets atteints pourrait permettre d'éclairer le problème.

Seule la jeune femme n° 1 de Cordier a eu 3 grossesses ; malheureusement toutes les trois se sont terminées au huitième mois par l'accouchement d'un mort-né.

Il est donc impossible de conclure à ce sujet.

— La descendance des frères et soeurs sains est rarement décrite.

A priori, en admettant la récessivité, les enfants doivent être sains si le mariage n'est pas consanguin.

Cependant la soeur aînée saine des malades n° 1 et 2 de Schaw a eu une fille unique d'un mariage non consanguin et celle-ci présente l'association DS + AO + S (n° 3) comme ses tantes. Il faudrait pour expliquer ce cas admettre que la mère, porteur sain du gène, a épousé un hétérozygote pour la tare ce qui n'est pas impossible car les calculs montrent que la fréquence des sujets porteurs du gène anormal dans la population générale est de 1/1000.

En conclusion la transmission est vraisemblablement autosomale récessive mais des études familiales plus extensives sont nécessaires pour le confirmer.

B. / LIAISON GENETIQUE DES SYMPTOMES.

1. / Hypothèse d'un gène unique entraînant tous les symptômes.

— Cette hypothèse expliquerait bien la constante association du diabète sucré aux autres symptômes.

La variabilité du tableau clinique d'une famille à l'autre alors que celui-ci est grossièrement similaire dans une même fratrie, l'existence de rares fratries où les symptômes sont dissociés pourraient s'expliquer par

une expressivité variable du gène.

— Il pourrait s'agir :

- d'un gène unique à manifestations pléiotropiques capable d'expliquer des symptômes aussi disparates apparemment qu'un DS et une AO, le dénominateur commun étant une erreur innée du métabolisme jusque là inconnue. Il est évident que la mise en évidence d'un tel trouble métabolique éclairerait grandement la pathogénie de la maladie diabétique tout comme la découverte du trouble enzymatique responsable de la galactosémie a expliqué les manifestations apparemment sans rapport de la maladie (cataracte, cirrhose etc...);

- gène unique responsable d'un syndrome d'hérédodégénérescence nerveuse dans lequel le DS serait inclus : hypothèse du diabète neurogénique.

Nous avons vu ce qu'il fallait penser d'un tel diabète qui est loin d'être constant au cours d'autres syndromes d'hérédodégénérescence nerveuse et qui est rare et de caractère différent au cours des syndromes neurologiques.

— Contre l'hypothèse du gène unique milite la fréquence avec laquelle des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés dans nos cas. Ce fait semble indiquer que le gène du DS entrant dans le cadre du syndrome est identique à celui du DS insulino-dépendant héréditaire habituel ; les autres troubles associés au DS devraient donc dans cette hypothèse avoir leur origine dans un ou plusieurs autre (s) gène (s)

2. / Hypothèse de plusieurs gènes à l'origine du syndrome.

— Cette hypothèse expliquerait de manière satisfaisante la variabilité du tableau clinique d'une famille à l'autre et le caractère grossièrement similaire de celui-ci à l'intérieur d'une même fratrie de même que la fréquence des antécédents familiaux de DS.

Les fratries dissociées pourraient être expliquées par une expressivité variable du ou des gène (s) correspondant (s).

— Il pourrait s'agir :

- de l'association de deux gènes , l'un entraînant le DS, l'autre un syndrome d'hérédo-dégénérescence nerveuse à prédominance optico-acoustique mais pouvant intéresser également l'hypothalamus (DI, hypogonadisme) et d'autres structures nerveuses centrales ou sensorielles (pigmentations rétiniennes, organe de Corti) ;

- association de plusieurs gènes ;
chaque symptôme serait expliqué par un gène anormal : gène DS , gène AO , gène S etc ...

— Certains arguments s'opposent à cette théorie multigénique. L'association constante du DS à l'AO et éventuellement aux autres symptômes est le principal argument contre cette hypothèse. En effet un tel syndrome d'hérédo-dégénérescence nerveuse isolé sans DS n'a semblé-t-il jamais été décrit. Pour expliquer ce fait il faudrait envisager une liaison obligatoire du ou des gène (s) de dégénérescence nerveuse quand il (s) existe (nt) au gène du DS ce qui revient à dire , en termes biochimiques , que les loci voisins contracteraient une liaison puissante.

C. / Quoi qu'il en soit on peut se rendre compte qu'une meilleure compréhension du phénomène biochimico-génétique à l'origine de ce syndrome rare pourrait éclairer la pathogénie et la transmission du diabète sucré, maladie fréquente s'il en est, et partant d'autres erreurs innées du métabolisme.

°

° °

ASSOCIATION DIABETE SUCRE INSULINO-DEPENDANT ET ATROPHIE OPTIQUE AU COURS D'AUTRES SYNDROMES NEUROLOGIQUES DEGENERATIFS

1. MALADIE DE FRIEDREICH.

Il s'agit d'une hérédo-dégénérescence spino-ponto cérébelleuse entraînant une ataxie.

Un diabète sucré est une association non fortuite au cours de cette maladie ; en 1956 Cusson (26) en décrivait deux cas et retrouvait 30 observations dans la littérature.

De même une atrophie optique primitive, bilatérale en général mais parfois unilatérale, associée ou non à un DS peut se rencontrer dans l'ataxie de Friedreich.

Nous avons retrouvé dans la littérature 11 cas d'association Friedreich - AO - DS (Tableau n° 2). Il nous a paru préférable d'étudier séparément ces onze cas car si par certains aspects ils se rapprochent de nos 72 cas de syndrome DS + AO + S + DI ils en diffèrent par d'autres caractères.

A. / Caractères communs.

— La maladie de Friedreich est une affection à transmission autosomale récessive (aspect horizontal des pédigrées avec ascendants sains, fréquence de la consanguinité).

Plus de la moitié des cas d'association F - DS ou F - DS - AO sont des cas familiaux (plusieurs membres d'une même fratrie) ; dans ces familles ne sont atteints de diabète sucré que les malades frappés par la maladie de Friedreich.

Fréquence des antécédents familiaux de DS dans l'association F - DS ; Schlezinger et Goldstein (92) les retrouvent chez 8 sujets sur 18.

— D'autre part parmi nos 72 cas certains ont des troubles neurologiques de type central en particulier les 4 cas de Wolfram qui ont une adiadicocinésie.

B. / Caractères distinctifs.

— La coexistence Friedreich - DS est loin d'être constante; selon Thoren (97) 20% des maladies de Friedreich ont un DS.

— L'ataxie précède constamment la découverte du DS et de l'AO.

— L'âge de découverte du DS (22 ans en moyenne selon Thoren) et de l'AO est plus tardif que dans le syndrome que nous étudions.

— La gravité du DS est très variable : simple état prédiabétique, diabète insulino-dépendant plus ou moins sévère, diabète équilibré avec une biguanide (Darnaud ; 27.)

— L'atrophie optique peut-être unilatérale et peut exister en l'absence de DS ; de même on peut voir, sans DS : une surdité, AO + S, hypogonadisme, retard mental etc

— Dans 55% des cas d'association F - DS les sujets ont des troubles cardiaques.

C. / Pathogénie de l'AO et du DS dans l'ataxie de Friedreich.

— L'AO s'intègre logiquement dans le syndrome neuro-dégénératif.

— Le DS est plus difficilement explicable.

● Il ne s'agit pas d'une association fortuite (fréquence de l'association ; dans une même fratrie ne sont diabétiques que les sujets ayant l'affection neurologique).

● Myélopathie diabétique.

Cette hypothèse est éliminée essentiellement sur le fait que le diabète survient toujours après la maladie neurologique (en moyenne 16 ans après) et que celle-ci ne s'accompagne jamais de diabète dans 80% des cas.

● Diabète neurogénique.

L'examen anatomique de sujets décédés F - DS n'a pas mis en évidence de lésion hypothalamique

(Mingazzini 70 ; Wichtl 110 ; Arné 5.)

• Une origine génétique du DS est donc actuellement retenue.

Diabète et Friedreich étant toujours associés dans une même fratrie il s'agirait de deux gènes situés sur des loci voisins.

Au total ces observations de maladies de Friedreich associées à un diabète sucré se rapprochent étrangement de nos observations de dégénérescences neuro-sensorielles à prédominance optico-acoustique associées au DS.

II. RETINITES PIGMENTAIRES ATYPIQUES.

Il s'agit de dégénérescences neuro-rétiniennes entraînant une pigmentation rétinienne diffuse mais d'aspect différent des rétinites pigmentaires héréditaires. Une atrophie optique ascendante s'y associe souvent. Quelques cas d'association à un diabète sucré ont été décrits ; nous en avons retrouvé 6 dans la littérature (Tableau n° 3).

Alström (2) a décrit le cas d'un frère, d'une soeur et de leur cousin qui présentaient une rétinite pigmentaire, une atrophie optique, une surdité, un DS et une obésité.

Le cas de Fraccaro (40) est un syndrome de Laurence-Moon-Biedl mais particulier car associant en outre DS, DI, ataxie et gynécomastie.

Les cas de Heycock (54) et de Toussaint sont des maladies de Refsum avec DS.

A. / Caractères communs.

— Hormis l'AO bilatérale, la présence d'une surdité (sauf le cas de Fraccaro), d'un hypogonadisme dans les cas n° 1 de Alström et de Fraccaro, d'un DI dans le cas de Fraccaro,

— l'existence de pigmentations rétiniennes atypiques dans 9 de nos 72 cas.

B. / Caractères distinctifs.

— l'AO unilatérale chez Fraccaro,
— une AO débutant dans la première année dans le syndrome d'Alström.

C. / En résumé.

	AO du jeune diabétique	Alström	Laurence Moon	Refsum
Rétinite pigmen- taire atypique	+ -	+	+	+
Surdité	+ -	+	+ -	+
Obésité	-	+	+	-
Hypogonadisme	+ -	+ -	+	+
DS	+	+	-	-
Retard mental	+ -	-	+	-
Polydactylie	-	-	+	-
Ataxie	-	-	-	+
Polynévrite	-	-	-	+

Le diabète est exceptionnel dans les rétinites pigmentaires atypiques et il est difficile de tirer des conclusions sur les rapports génétiques existants entre l'AO du jeune diabétique et la dégénérescence diencéphalo-rétinienne de Bardet-Biedl.

°

° °

CHAPITRE III

- DISCUSSION :

- . Observations n° 1, 2 et 3.
- . Observation n° 4.

- CONCLUSION.

I. DISCUSSION DES OBSERVATIONS RAPPORTEES.

A. / OBSERVATIONS N° 1, 2 et 3.

1. / Observation n° 1.

— Le diabète sucré.

Il s'agit très certainement comme nous l'avons vu d'un diabète par pancréatite chronique calcifiante.

La classique instabilité de ce diabète est un caractère retrouvé chez notre patiente.

Par contre il fut longtemps admis que le diabète des pancréatopathies ne s'accompagnait pas d'anomalies vasculaires. S'il est vrai statistiquement que l'angiopathie diabétique est rare dans cette variété de diabète notre cas est là pour témoigner qu'une telle atteinte peut néanmoins se rencontrer. En effet 14 ans après la découverte du diabète notre malade développa un syndrome de Kimmestiel-Wilson dont elle mourut ; il est à noter que la rétinopathie était modérée, se limitant à quelques microanévrismes. Enfin, dernière notion classique commune à tous les diabètes que l'on retrouve chez notre malade : la réduction des besoins en insuline quand survient une insuffisance rénale.

— L'atrophie optique.

Tout porte à croire que nous sommes en présence d'une atrophie optique bilatérale d'origine vasculaire.

En effet il existe au fond d'oeil un aspect de sclérose des artérioles rétiniennes avec rétrécissement, aspect rigide et brillant, images d'engainement et absence totale de fluorescence de la papille à l'angiographie.

2. / Observation n° 2.

— Le diabète.

Il s'agit d'un diabète de la maturité découvert à 61 ans par l'épreuve de tolérance au glucose per os, bien équilibré par les biguanides et qui ne présente aucune particularité. Des antécédents familiaux de diabète sont retrouvés.

— L'atrophie optique.

Elle fut découverte à 57 ans soit 4 ans avant le

diabète. Elle prédomine à droite et particulièrement sur le secteur temporal. Là également l'AO est de type vasculaire, les artères rétiniennes sont grêles, tortueuses et cuivrées avec signes du croisement.

3. / Observation n° 3.

— Le diabète.

Il est découvert à 51 ans, insulino-dépendant, mal équilibré.

— L'atrophie optique. Elle est :

- d'apparition brutale à 60 ans avec récupération progressive incomplète;
- unilatérale vraisemblablement (le FO droit n'est pas visible en raison d'une cataracte sénile) ;
- manifestement vasculaire par thrombose de l'artère centrale du nerf optique comme en témoignent les deux caractères précédents ainsi que l'aspect oedémateux de la papille au début de l'accident et l'aspect des artères rétiniennes grêles, filiformes.

AU TOTAL ces trois premières observations d'atrophie optique chez le diabétique adulte ne ressemblent en rien à celles du jeune diabétique.

Elles sont d'origine vasculaire et le seul problème qui se pose est de savoir quel est le rôle du diabète dans leur apparition. Comme nous l'avons dit précédemment la fréquence de l'AO n'est pas sensiblement statistiquement plus élevée chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Il est donc impossible de conclure.

Peut-être cependant que l'angiopathie diabétique joue un rôle favorisant dans le déterminisme de cette atrophie optique vasculaire.

B. / OBSERVATION N° 4.

1. / Cette observation est très intéressante. Elle se rapproche par certains caractères de l'AO du jeune diabétique mais elle en diffère par d'autres.

— Caractères communs.

● L'atrophie optique.

La survenue de l'AO à 2 ans soit 36 ans avant la découverte du DS ne serait pas pour étonner. La lente

évolution progressive vers une cécité quasi-complète est caractéristique. Les anomalies du champ visuel (rétrécissement concentrique à gauche, scotome central à droite) ne plaident pas contre de même que les anomalies de la vision des couleurs.

- La surdité audiométrique bilatérale de perception prédominant sur les aigüs est un élément important du syndrome d'AO du jeune diabétique.

- De même les troubles neurologiques de type central sont de constatation fréquente au cours de ce syndrome.

- Enfin et surtout le caractère familial des troubles visuels (la soeur de notre malade a une importante diminution de l'acuité visuelle inexpliquée) joint à la notion de consanguinité des parents est un élément diagnostique capital.

— Caractères distinctifs. Plaident cependant contre ce diagnostic :

- L'âge de découverte du DS (38 ans) et son caractère non insulino-dépendant. Notons toutefois qu'il n'est pas exclu que le diabète de notre malade devienne insulino-dépendant car les glycémies demeurent élevées malgré de grosses doses d'hypoglycémifiants oraux.

- Enfin la jeune soeur de notre patient bien qu'elle ait une diminution d'AV bilatérale importante n'a pas de décoloration papillaire et a une courbe de tolérance au glucose per os normale.

2. / Au total plusieurs diagnostics peuvent se discuter au sujet de ce malade :

— Coexistence fortuite d'une AO héréditaire à transmission récessive à un DS.

- La maladie de Leber a un aspect bien différent.

- L'AO hérédo-familiale congénitale ou infantile à transmission récessive autosomale est très rare et grave, s'accompagne de photophobie ; la surdité et les troubles neurologiques ne font pas partie du tableau.

— Hérédo-dégénérescence spino cérébelleuse type maladie de Friedreich.

Mais dans le Friedreich l'ataxie précède toujours le DS et l'AO.

— Atrophie optique primitive bilatérale du diabétique. Ce syndrome regroupant comme nous l'avons vu DS - AO et souvent surdité neurogène et troubles neurologiques de type central n'a jusqu'ici été décrit que chez le jeune diabétique insulino-dépendant. Il serait d'un énorme intérêt théorique de confirmer ou d'infirmar l'existence d'un tel syndrome chez le diabétique adulte non insulino-dépendant ; le problème de l'unicité ou de la multiplicité de la maladie diabétique pourrait y trouver un éclairage nouveau.

°

° °

II. CONCLUSION

A. / Une atrophie optique primitive bilatérale peut se rencontrer dans deux circonstances schématiquement bien différentes chez le diabétique.

1) Chez le diabétique adulte il s'agit soit d'un diabète insulino-dépendant soit d'un diabète non insulino-dépendant. Nous en avons étudié trois cas.

★ L'atrophie optique est de type vasculaire.

★ Aucun caractère familial n'est retrouvé.

★ Cette AO ne semble pas être plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique. Il se pourrait cependant que l'angiopathie diabétique joue un rôle dans le déterminisme de l'atteinte vasculaire des vaisseaux nourriciers du nerf optique.

2) Chez le jeune diabétique l'association d'une atrophie optique à d'autres symptômes fréquents mais inconstants (surdité, diabète insipide, troubles neurologiques de type central, troubles urologiques, hypogonadisme) constitue un syndrome original qui doit-être distingué des AO que l'on rencontre dans la maladie de Friedreich ou dans les dégénérescences neuro-rétiniennes associées au diabète. A partir de 77 cas de cette association relevés dans la littérature nous en avons défini les principales caractéristiques.

★ Chronologie des symptômes.

Dans la majorité des cas la découverte du DS précède celle de l'AO cette dernière précédant à son tour le diabète insipide et la surdité quand ils existent. Cependant nombreuses sont les exceptions à cette règle et les divers symptômes peuvent en fait se succéder dans n'importe quel ordre.

Les troubles débutent le plus souvent entre 5 et 20 ans.

★ Le diabète sucré.

C'est un DS insulino-dépendant que rien ne permet de distinguer du diabète insulino-dépendant commun

isolé. L'âge moyen de découverte est de 8 ans 1/2 . Le diabète n'est pas l'origine des troubles neuro-sensoriels.

★ L'atrophie optique.

Il s'agit d'une AO bilatérale et symétrique de type primitif, complète, à bords nets, descendante. Elle débute le plus souvent dans la deuxième décade de la vie et évolue irrémédiablement vers la cécité quelle que soit la thérapeutique mise en oeuvre en une dizaine d'années environ. L'atteinte visuelle règle la gravité de ce syndrome.

★ Une surdité clinique ou seulement audiométrique s'observe dans environ la moitié des cas. Il s'agit d'une surdité de perception neurogène bilatérale grossièrement symétrique.

★ Un diabète insipide pitressino-sensible primitif s'observe dans un tiers des cas.

★ Des troubles neurologiques divers de type central sans rapport apparent avec le diabète sont signalés chez 20% des malades.

★ Des troubles urologiques à type d'urétéro-hydronéphrose et de méga-vessie se rencontrent dans 17% des cas et apparaissent particulièrement fréquents lorsqu'il existe un diabète insipide, plusieurs facteurs expliquent ces anomalies dont le principal semble être la polyurie.

★ Un hypogonadisme plus ou moins marqué est observé dans 15% des cas. Il se rencontre essentiellement chez les hommes. Il pourrait faire partie du syndrome d'hérédo-dégénérescence nerveuse.

★ Ce syndrome a un caractère familial net puisque dans 70% des cas plusieurs membres d'une même fratrie sont atteints. La transmission semble autosomale récessive.

B. / Si cette distinction entre l'atrophie optique du jeune diabétique et celle de l'adulte semble

effectivement correspondre à une réalité nous décrivons
 (observation n° 4) le cas d'un malade de 44 ans diabétique
 non insulino-dépendant découvert à 38 ans présentant une
 atrophie optique primitive bilatérale depuis l'âge de 2 ans,
 une surdité bilatérale de perception et des troubles neuro-
 logiques de type central ; une soeur de ce malade a une
 importante diminution de l'acuité visuelle mais sans décol-
 oration papillaire et avec une courbe d'hyperglycémie provo-
 quée normale ; les parents sont consanguins.

Ainsi il se pourrait que le syndrome
 original décrit chez le jeune diabétique insulino-dépendant
 puisse également exister chez le diabétique adulte non
 insulino-dépendant. Si un tel fait se trouvait confirmé
 l'importance théorique en serait considérable.

°

° °

Vu le Président de Thèse :

Gilbert DREYFUS

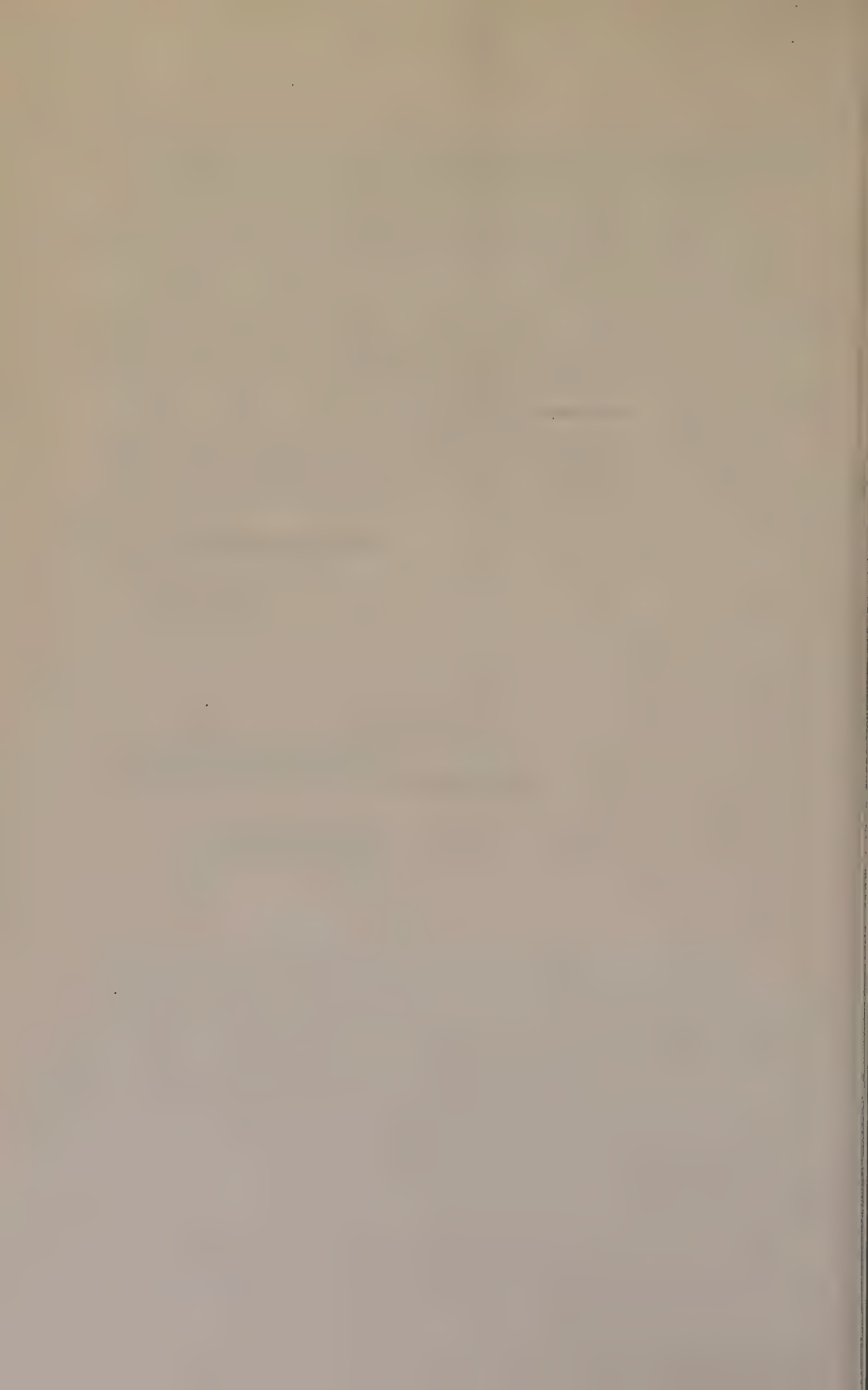
Vu le Doyen de la Faculté :

H. JEROME

Vu et **P**ermis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET



BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAN F.N. and ROWNTREE L.G.
The association of diabetes insipidus and diabetes mellitus ; *Endocrinology* 1931, 15, 97.
2. ALSTROM C.H., HALLGREN B., NILSSON L.B. and ASANDER H.
Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness ; *Acta Psychiatr. Scand.* 1959, 34, Suppl. 129.
3. AMBRO I. et DARABOS G.Y.
Diabetes mellitus es atrophia nervioptici ; *Orv. Hetil.* 1967, 108, 2277.
4. ARDUINO F., FERRAZ F.P.J. and RODRIGUES J.
Antidiuretic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus ; *J. Clin. Endocr.* 1966, 26, 1325.
5. ARNE L., VITAL C., FENELON J. et AUBERTIN J.
Maladie de Friedreich et diabète . A propos d'une observation anatomo-clinique ; *Presse Med.* 1968, 17, 805.
6. ASHBY D.W. and TWEEDY P.S.
Friedreich's ataxia combined with diabetes mellitus in sisters ; *Brit. Med. J.*, 1953, 1, 1418.
7. BAILEY A. and ALLAN F.N.
Neurologic complications associated with diabetes : *Diabetes* 1955, 4, 32.
8. BARJON P., LABAUGE R., CAZABAN R. et FABRE S.
Atrophie optique et surdité neurogène chez deux frères diabétiques ; *Diabète* 1963, 7, 331.

9. BARJON P., LESTRADET H. et LABAUGE R.
Atrophie optique primitive et surdité neurogène dans le diabète juvénile (à propos de trois observations) ; *Presse Med.* 1964, 12, 983.
10. BARTLEY O., BROLIN J., FAGERBERG S.E. and WILHELMSE N.L.
Neurogenic disorders of the bladder in diabetes mellitus ; *Acta Med. Scand.* 1966, 180, 187.
11. BONAMOUR G., BREGEAT P., BONNET M. et JUGE P.
La papille optique 1 vol. Masson ed. Paris 1968.
12. BONNET M., BACHELOT Y. et AGUETTAZ G.
Atrophie optique primitive et surdité de perception chez l'enfant diabétique ; *Bull. Soc. Franç. Ophtal.* 1969, 82, 836.
13. BRADLEY R.F. and RAMOS E.
The Eyes and Diabetes in Joslin's Diabetes Mellitus 11 th Ed. Philadelphia 1971.
14. BREGEAT P.
La névrite optique du diabétique in *Journées de Diabétologie de l'Hotel-Dieu 1967* Flammarion ed.
15. BRETZ G.W., BAGHDASSARIAN A., GRABER J.D., ZACHERLE B.I., NORUM R.A. and BLIZZARD R.M.
Coexistence of Diabetes mellitus and insipidus and optic atrophy in two male siblings. Studies and review of literature ; *Amer. J. Med.* 1970, 48, 398.
16. BURKA E.R.
Renal function in diabetes insipidus, case untreated for 17 years ; *Arch. Int. Med.* 1962, 109, 117.
17. CARTER A.C. and ROBBINS J.
The use of hypertonic saline infusion in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia ; *J. Clin. Endocr.* 1947, 7, 753.
18. CASA D.
Sul diabete giovanile misto familiare ; *Acta Genet. Med. (Roma)* 1955, 4, 230.
19. CHUNG R.C.H. and MANTELL L.K.
Urographic changes in diabetes insipidus, report of a case ; *J. Am. Med. Ass.* 1952, 150, 1307.

20. CHUTE A.L., REBHAM A., BLAIN H.W. and KRUYFF E.
Hypothalamic, pituitary, pancreatic inter relationships ; Xth Congrès International de Pédiatrie
Lisbonne 1962, 226.
21. CODACCIONI J.L., MATTEI A., JUBELIN J.,
CARLON N., LUCIANI J.M.
Hypotrophie testiculaire primitive chez deux frères atteints de diabète infantile, atrophie optique familiale et surdité neurogène pour l'un. Caryotype XY, satellite double sur un chromosome du groupe D ;
Ann. Endocr. Paris 1969, 30, 669.
22. COLLENS W.S., RABIMER A.M., ZILINSKY J.D.,
BOAS L.C. and GREENWALD J.J.
The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus ; Am. J.M. Sc. 1950, 219, 482.
23. COOPER I.S., Mac CARTY C.S., RYNEARSON E.H.
and BENNETT W.A.
Metabolic consequences of Spinal Cordectomy ;
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1949, 24, 620.
24. COOPER I.S., RYNEARSON E.H., BAILEY R.A.
and Mc CARTHY C.S.
The relation of Spinal cord diseases to gynecomastia and testicular atrophy ; Mayo Clin. Proc. 1950,
25, 320.
25. CORDIER J., RENY A. et RASPILLER A.
Atrophie optique familiale et diabète juvénile ;
Rev. Oto-Neuro-Ophtal 1970, 42, 269.
26. CUSSON P.
Contribution à l'étude de l'association du diabète sucré et de la maladie de Friedreich ; Thèse Paris
1956 n° 462.
27. DARNAUD Ch., PLAUCHU M., DENARD Y.,
DALMAIS J., BERTRAND J. et STERLIN M.
A propos de l'association du diabète et de la maladie de Friedreich ; Le Diabète 1964, 12, 189.
28. DEBRY G., RAUBER G., LAURENT J., WEILLER J.
et DROUIN P.
Association diabète insipide - diabète sucré à propos d'une observation ; Le Diabète 1969, 3, 184.

29. DE CALVI M.
Recherches sur les accidents diabétiques ;
P. Asselin Paris 1864.
30. DE LAWTER D.E.
Coexistence of diabetes insipidus and diabetes mel-
litus ; Med. Ann. D.C. 1949, 18, 398 ; cité par
ROSE C.
31. DEMAILLY P., DEROT M. et ROUGERIE J.
Atrophie optique primitive chez l'enfant diabétique,
à propos de deux observations ; Bull. Soc. Franç.
Opht. 1969, 82, 29.
32. DEROT M.
Diabète et maladies de la nutrition ; Collection
médico-chirurgicale. Flammarion ed. Paris.
33. DE SANCTIS C., DOGLIANI P. e TOGNOLO A.
Associazione di diabete mellito, diabete insipido,
atrofia ottica e malformazioni delle vie urinarie ;
Minerva Pediatrica 1972, 24, 790.
34. DEWAR H.A.
Brit. Med. J. 1953, 1, 1420.
35. DIABETES MELLITUS
Diagnosis and Treatment Vol III ; American Diabetes
Association , Fajans S.S. and Sussman K.E. Ed. 1971.
36. DRESCH C. et PETROVER M.
L'anémie de l'insuffisance rénale chronique ; Rev.
Prat. 1971, 21, 2763.
37. DUBOIS-POULSEN A.
Le champ visuel 1 vol. 1175 p. Masson ed. Paris
1952.
38. DUKE-ELDER S.
System of ophtalmology Vol XII Neuro-ophtalmology
Kimpton H. ed. London 1971.
39. EDMONSON H.A., GLASS S.J. and SOLL S.N.
Gynecomastia Associated With Cirrhosis of the
Liver ; Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1939, 42, 97.
40. FRACCARO M. e GASTALDI F.
La patologia della sindrome di Laurence - Moon-
Biedl ; Folia Hered - Path - Milano 1952, 2, 177.

41. FRANCESCHETTI A., FRANCOIS J. et BABEL J.
Les hérédo-dégénérescences tapéto-rétiniennes,
2 vol. 1709 pages Masson ed. Paris 1963.
42. FRANCOIS J.
Les hérédo-dégénérescences du nerf optique et leurs
associations avec les affections neurologiques systé-
matiques ; J. génét. hum. 1966, 15, 147.
43. FRANCOIS J., VERRIEST G., FRANCOIS P.,
ASSERMAN R.
Etude comparative des dyschromatopsies acquises
associées aux différents types d'atrophie optique hé-
rédo-familiales ; Ann. Oculist. 1961, 194, 217.
44. FRASER G.R.
Heredity in juvenile diabetes ; Brit. Med. J. 1964, 1,
433.
45. FREEDMAN A.G.
Vit B₁₂ deficiency and diabetic neuropathy ; The
Lancet 1969, n° 7.627, p 963.
46. FRENKEL H. and DIDE M.
Rev. neurol. 1913, 11, 729 cité par SCHLEZINGER N.S.
47. FORSSMAN H.
On hereditary diabetes insipidus ; Acta Med. Scand.
1945 suppl. 159.
48. GUILLAUMAT L., MORAX P.V., OFFRET G.,
Neuro-ophtalmologie 1 vol. Masson ed. Paris 1959.
49. GODDON R., LONGIN B., MAMELLE J.C., GILLY R.
et FRANCOIS R.
Association de diabète sucré, polyurodipsie et troubles
sensoriels, à propos de deux observations dont l'une
à caractère familial ; Pédiatrie (Lyon) 1973, 4, 429.
50. GREGG J.B.
Primary optic atrophy in juvenile diabetes ; Amer.
J. Ophtal. 1935, 18, 856.
51. GRIMAUD R., MOUNIER-KUHN P., GIGNOUX M.
et MARTIN H.
Troubles de l'appareil auditif et manifestations oph-
thalmologiques associées, 1 vol 365 p. Arnette ed.
Paris 1962.

52. GROSZ I., BERKI E.
Gemeinsoames Vorkom en primarer sehrerven atrophie und juveniler Zuckerkrankheit ; Acta Med. Acad. Sci. Hung. 1969, 26, 57 ; communication de LAFFAY G. et LESTRADET H.
53. HERRERA-POMBO J.L., HAWKINS F., ARRIETA F. y RODRIGUEZ-MINON J.L.
El síndrome genetico diabetes mellitus, atrofia optica y otras manifestaciones ; Rev. Clin. Esp. 1971, 1, 13 cité par GODDON R.
54. HEYCOCK J.B. and WILSON J.
Diabetes mellitus in a child showing features of Refsum's syndrome ; Arch. Dis. Childh. 1958, 33, 320.
55. INGELFINGER J.R. and HAYS R.M.
Evidence that chlorpropamide and vasopressine share a common site of action ; J. Clin. Endocr. 1969, 29, 738.
56. IKKOS D.G., FRASER G.R., MATSOUKI-GAVRA E. and PETROCHIOS M.
Association of juvenile diabetes mellitus, primary optic atrophy and perceptive hearing loss in three sibs, with additional, idiopathic diabetes insipidus in one case ; Acta Endocr. 1970, 65, 95.
57. JAYLE G., BOYER R. et SARACCO J.
L'électrorétinographie, 2 vol. 1259 p. Masson ed. Paris 1965.
58. JEAN R., BONNET H., DUMAS R. et MOREL G.
Association diabète sucré, troubles sensoriels, diabète insipide chez deux enfants d'une même fratrie ; Revue de Pédiatrie 1970, 5, 293.
59. JORGENSEN M.B.
Sudden loss of inner ear function in the course of longstanding diabetes mellitus ; Acta Otolaryng. 1960, 51, 579.
60. KHAN M.A., WAKEFIELD G.S. and PUGH D.W.
Vit B₁₂ deficiency and diabetic neuropathy ; The Lancet 1969, n° 7.624, p. 768.

61. KINDLER W.
Schwerhörigkeit bei Diabetes Mellitus ; Pratica oto-rhino-laryng. 1955, 17, 282.
62. KLEIN D.
Sur quelques variétés cliniques et génétiques du syndrome de Bardet-Biedl ; Rev. Oto-Neuro-Ophtal. 1968, 40, 125.
63. KLINGER R., CHIMENTI A., REPETTO L. e MIGGLIANO V.C.
Nuova sindrome disendocrino-sensoriale complessa : associazione di diabete mellito, diabete insipido, cecità e surdità acquisite, in case familiare (2 sorelle) ; Atti Accad. Med. Lomb. 1968, 23, 4 cité par GODDON R.
64. LARCAN A., HURIET C., VAILLANDET M. et FAUCHIER J.P.
Les manifestations vésicales au cours du diabète ; Presse Med. 1965, n° 6, 273.
65. LEVINGER E.L. and ESCAMILLA R.F.
Hereditary diabetes insipidus ; J. Clin. Endocr. 1955, 15, 547.
66. LOWREY G.H. and ARBOR A.
Coexistence of diabetes mellitus and diabetes insipidus in a seven-years-old girl ; Amer. J. Dis. Childh. 1950, 80, 69.
67. MANSON A.D., YALOWITZ P.A., RANDALL R.V. and GREENE L.F. Dilatation of the urinary tract associated with pituitary and nephrogenic diabetes insipidus ; J. Urol. 1970, 103, 327.
68. MARTIN F.I.R.
Familial Diabetes Insipidus ; Quart. J. Med. 1959, 28, 573.
69. MILLER M. and MOSES A.M.
Chlorpropamide induced release of antidiuretic hormone in patients with diabetes insipidus ; Clin. Res. 1969, 17, 290.
70. MINGAZZINI G. and PERUSINI G.
J. Ment. Pathol. 1904, 6, 14, 57, 105, cité par SCHLEZINGER N.S.

71. MOORE J.R.
Juvenile diabetes mellitus, diabetes insipidus and neurological abnormalities ; Proc. R. Soc. Med. 1971, 64, 730.
72. MOSONYI I.
Diabetes mellitus and insipidus ; Brit. Med. J. 1964, 2, 1009.
73. MOURIQUAND G., DAUVERGNE M. et MONNET P.
Coexistence de diabète insipide, diabète sucré et infantilisme chez un enfant de 13 ans ; Lyon Med. 1942, 168, 438.
74. NAJJAR S.S. and MAHMUD J.
Diabètes insipidus and diabetes mellitus in a, six-years-old girl ; J. Pediat. 1968, 73, 251.
75. NATELSON R.P.
Coexistent acromegaly, diabetes mellitus and diabetes insipidus ; Ann. Int. Med. 1954, 40, 788.
76. PELKEY W.J., POWELL F.R. and FAGAN W.I. Jr.
Observations on urological aspects of diabetes insipidus ; J. Urol. 1964, 91, 430.
77. PINCUS G. and WHITE P.
On the inheritance of diabetes mellitus ; Amer. J.M. Sci. 1933, 186, 1.
78. PODOLSKY S., POTHIER A. and KRALL L.P.
The association of diabetes and Friedreich's ataxia ; Arch. Intern. Med. 1964, 114, 533.
79. RAITI S., PLOTKIN S. and NEWNS G.N.
Diabetes mellitus and insipidus in two sisters ; Brit. Med. J. 1963, 2, 1625.
80. RANDALL R.V., CLARK E.C. and BAHN R.C.
Classification of the causes of diabetes insipidus ; Mayo Clin. Proc. 1959, 34, 299.
81. REFORZO-MEMBRIVES J., MOLEDO L.I., LANARO A.E. and MEGIAS A.
Antidiuretic effect of 1-Propyl-3- Chlorobenzène - Sulfonylurea (chlorpropamide) ; J. Clin. Endocr. 1968, 28, 832.
82. RIGGS B.L. and RANDALL V.R.
Diabetes insipidus and diabetes mellitus, report of a case ; Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1960, 35, 30.

83. RIMOIN D. L.
Genetics of diabetes mellitus ; Diabetes 1967, 16, 346.
84. RORSMAN G. and SODERSTROM N.
Optic atrophy and juvenile diabetes mellitus with familial occurrence ; Acta Med. Scand. 1967, 182, 419.
85. ROSE C., FRAZER G. R., FRIEDMAN A. L. and KOHNER E. M.
The association of juvenile diabetes mellitus and optic atrophy : clinical and genetical aspect ; Quart. J. Med. 1966, 35, 385.
86. ROSSELIN G.
Insulinémie et Diabète ; Path. et Biol. 1966, 14, 598.
87. RUNDLES R. W.
Diabetic Neuropathy : General Review with report of 125 cases ; Medicine 1945, 24, 111.
88. RUTLEDGE D. I. and RYNEARSON E. H.
Diabetes Insipidus I. Coexistence of diabetes mellitus and diabetes insipidus ; Mayo Clin. Proc. 1939, 14, 441.
89. SARAUX H., LESTRADET H. et BIAIS B.
La névrite optique du jeune diabétique ; Ann. Oculist. 1972, 205, 35.
90. SCHAISON G. et DREYFUS G.
Traitement du diabète insipide par le chlorpropamide ; Presse Med. 1970, 3, 101.
91. SCHAW D. A. and DUNCAN L. J. P.
Optic atrophy and nerve deafness in diabetes mellitus ; J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1958, 21, 47.
92. SCHLEZINGER N. S. and GOLDSTEIN K.
Friedreich's ataxia associated with diabetes mellitus, N. Y. State J. Med. 1940, 40, 415.
93. SHAPIRO L. R. and al.
Hereditary Optic Atrophy. An autosomal dominant with incomplete penetrance ; Arch. Ophtal. (Chicago) 1969, 81, 359.
94. SILVERSTEIN E. and TOBIAN L.
Pitressin resistant diabetes insipidus with massive hydronephrosis ; Amer. J. Med. 1961, 30, 819.

95. STANBURY J.R.
Optic atrophy in diabetes mellitus, a report of three cases in one family ; Amer. J. Ophtal. 1948, 31, 1153.
96. STOPPOLONI G., PIERANTONI G. and PACELLI V.
Two children with diabetes insipidus and diabetes mellitus ; The Lancet 1969, 2, 1425.
97. THOREN C.
Diabetes mellitus in Friedreich's ataxia ; Acta Paediat. Scand. 1962, suppl. 135.
98. TUNBRIDGE R.E. and PALEY R.G.
Primary, optic atrophy in diabetes mellitus ; Diabetes 1956, 5, 295.
99. TYRER J.
A case of infantilism with goitre, diabetes mellitus, mental defect and primary optic atrophy ; Med. J. Austr. 1943, 30, 398 cité par ROSE C.
100. UHRY P. et DUIZEND M.
L'association de diabète sucré et de la maladie de Friedreich ; Rev. Med. France 1956, p. 579.
101. VIALLEFONT M.H.
Les manifestations neuro-ophtalmologiques du diabète ; Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal. 1967, 67, 63.
102. VON GRAEFFE A.
Über die mit Diabetes Mellitus Vorkommenden Sehstörungen ; Arch. für Ophtal. 1858, 4, 230.
103. WAGENER H.P.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1938, 13, 717.
104. WAITE J.H. and BEETHAM W.P.
The visual mechanism in diabetes mellitus , New Engl. J. Med. 1935, 212, 367.
105. WAKEFIELD G.S., KHAN A. and PUGH D.W.
Diabetes masks vitamin lack ; J.A.M.A. 1969, 3, 445.
106. WALSH F.B.
Clinical neuro-ophtalmology 2nd ed. 1957 p. 707
Williams and Wilkins ed. Baltimore.

107. WARDENBURG P.J.
Different types of hereditary optic atrophy ; Acta
genet. Stat. Med. 1957, 7, 287.
108. WEIL A.
Über die hereditäre Form des Diabetes Insipides;
Arch. klin. Med. 1908, 93, 180.
109. WELLER C.G., ELLIOT W. and GUSMAN A.R.
Hereditary diabetes insipidus, unusual urinary tract
changes ; J. Urol. 1950, 64, 716.
110. WICHTL O.
Arb. Neurol. Inst. Wien. 1933, 35, 132 cité par
SCHLEZINGER N.S.
111. WILLIAMS R.H.
Traité d'Endocrinologie, traduction de la 4ème
édition, 1 vol. Flammarion ed. Paris 1968.
112. WILSON J.
Optic atrophy in childhood, Proc. Roy. Soc. Med.
1967, 60, 157.
113. WOLFRAM D.J.
Diabetes mellitus and simple optic atrophy among
siblings, report on four cases ; Proc. Staff Meet.
Mayo Clin. 1938, 13, 715.
114. YALOW R.S. and BERSON S.A.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man ;
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1157.
115. LESTRADET H. et LAFFAY G.
Communication personnelle.

107. WARDENBURG H. J. Hereditary types of inherited optic atrophy. *Genet. Brain Abn.* 1957, 7, 231-240, 241-242, 243-244.
108. WEIL A. Hereditary diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1908, 94, 180-181, 182-183, 184-185, 186-187, 188-189, 190-191, 192-193, 194-195, 196-197, 198-199, 200-201, 202-203, 204-205, 206-207, 208-209, 210-211, 212-213, 214-215, 216-217, 218-219, 220-221, 222-223, 224-225, 226-227, 228-229, 230-231, 232-233, 234-235, 236-237, 238-239, 240-241, 242-243, 244-245, 246-247, 248-249, 250-251, 252-253, 254-255, 256-257, 258-259, 260-261, 262-263, 264-265, 266-267, 268-269, 270-271, 272-273, 274-275, 276-277, 278-279, 280-281, 282-283, 284-285, 286-287, 288-289, 290-291, 292-293, 294-295, 296-297, 298-299, 300-301, 302-303, 304-305, 306-307, 308-309, 310-311, 312-313, 314-315, 316-317, 318-319, 320-321, 322-323, 324-325, 326-327, 328-329, 330-331, 332-333, 334-335, 336-337, 338-339, 340-341, 342-343, 344-345, 346-347, 348-349, 350-351, 352-353, 354-355, 356-357, 358-359, 360-361, 362-363, 364-365, 366-367, 368-369, 370-371, 372-373, 374-375, 376-377, 378-379, 380-381, 382-383, 384-385, 386-387, 388-389, 390-391, 392-393, 394-395, 396-397, 398-399, 400-401, 402-403, 404-405, 406-407, 408-409, 410-411, 412-413, 414-415, 416-417, 418-419, 420-421, 422-423, 424-425, 426-427, 428-429, 430-431, 432-433, 434-435, 436-437, 438-439, 440-441, 442-443, 444-445, 446-447, 448-449, 450-451, 452-453, 454-455, 456-457, 458-459, 460-461, 462-463, 464-465, 466-467, 468-469, 470-471, 472-473, 474-475, 476-477, 478-479, 480-481, 482-483, 484-485, 486-487, 488-489, 490-491, 492-493, 494-495, 496-497, 498-499, 500-501, 502-503, 504-505, 506-507, 508-509, 510-511, 512-513, 514-515, 516-517, 518-519, 520-521, 522-523, 524-525, 526-527, 528-529, 530-531, 532-533, 534-535, 536-537, 538-539, 540-541, 542-543, 544-545, 546-547, 548-549, 550-551, 552-553, 554-555, 556-557, 558-559, 560-561, 562-563, 564-565, 566-567, 568-569, 570-571, 572-573, 574-575, 576-577, 578-579, 580-581, 582-583, 584-585, 586-587, 588-589, 590-591, 592-593, 594-595, 596-597, 598-599, 600-601, 602-603, 604-605, 606-607, 608-609, 610-611, 612-613, 614-615, 616-617, 618-619, 620-621, 622-623, 624-625, 626-627, 628-629, 630-631, 632-633, 634-635, 636-637, 638-639, 640-641, 642-643, 644-645, 646-647, 648-649, 650-651, 652-653, 654-655, 656-657, 658-659, 660-661, 662-663, 664-665, 666-667, 668-669, 670-671, 672-673, 674-675, 676-677, 678-679, 680-681, 682-683, 684-685, 686-687, 688-689, 690-691, 692-693, 694-695, 696-697, 698-699, 700-701, 702-703, 704-705, 706-707, 708-709, 710-711, 712-713, 714-715, 716-717, 718-719, 720-721, 722-723, 724-725, 726-727, 728-729, 730-731, 732-733, 734-735, 736-737, 738-739, 740-741, 742-743, 744-745, 746-747, 748-749, 750-751, 752-753, 754-755, 756-757, 758-759, 760-761, 762-763, 764-765, 766-767, 768-769, 770-771, 772-773, 774-775, 776-777, 778-779, 780-781, 782-783, 784-785, 786-787, 788-789, 790-791, 792-793, 794-795, 796-797, 798-799, 800-801, 802-803, 804-805, 806-807, 808-809, 810-811, 812-813, 814-815, 816-817, 818-819, 820-821, 822-823, 824-825, 826-827, 828-829, 830-831, 832-833, 834-835, 836-837, 838-839, 840-841, 842-843, 844-845, 846-847, 848-849, 850-851, 852-853, 854-855, 856-857, 858-859, 860-861, 862-863, 864-865, 866-867, 868-869, 870-871, 872-873, 874-875, 876-877, 878-879, 880-881, 882-883, 884-885, 886-887, 888-889, 890-891, 892-893, 894-895, 896-897, 898-899, 900-901, 902-903, 904-905, 906-907, 908-909, 910-911, 912-913, 914-915, 916-917, 918-919, 920-921, 922-923, 924-925, 926-927, 928-929, 930-931, 932-933, 934-935, 936-937, 938-939, 940-941, 942-943, 944-945, 946-947, 948-949, 950-951, 952-953, 954-955, 956-957, 958-959, 960-961, 962-963, 964-965, 966-967, 968-969, 970-971, 972-973, 974-975, 976-977, 978-979, 980-981, 982-983, 984-985, 986-987, 988-989, 990-991, 992-993, 994-995, 996-997, 998-999, 1000-1001, 1002-1003, 1004-1005, 1006-1007, 1008-1009, 1010-1011, 1012-1013, 1014-1015, 1016-1017, 1018-1019, 1020-1021, 1022-1023, 1024-1025, 1026-1027, 1028-1029, 1030-1031, 1032-1033, 1034-1035, 1036-1037, 1038-1039, 1040-1041, 1042-1043, 1044-1045, 1046-1047, 1048-1049, 1050-1051, 1052-1053, 1054-1055, 1056-1057, 1058-1059, 1060-1061, 1062-1063, 1064-1065, 1066-1067, 1068-1069, 1070-1071, 1072-1073, 1074-1075, 1076-1077, 1078-1079, 1080-1081, 1082-1083, 1084-1085, 1086-1087, 1088-1089, 1090-1091, 1092-1093, 1094-1095, 1096-1097, 1098-1099, 1100-1101, 1102-1103, 1104-1105, 1106-1107, 1108-1109, 1110-1111, 1112-1113, 1114-1115, 1116-1117, 1118-1119, 1120-1121, 1122-1123, 1124-1125, 1126-1127, 1128-1129, 1130-1131, 1132-1133, 1134-1135, 1136-1137, 1138-1139, 1140-1141, 1142-1143, 1144-1145, 1146-1147, 1148-1149, 1150-1151, 1152-1153, 1154-1155, 1156-1157, 1158-1159, 1160-1161, 1162-1163, 1164-1165, 1166-1167, 1168-1169, 1170-1171, 1172-1173, 1174-1175, 1176-1177, 1178-1179, 1180-1181, 1182-1183, 1184-1185, 1186-1187, 1188-1189, 1190-1191, 1192-1193, 1194-1195, 1196-1197, 1198-1199, 1200-1201, 1202-1203, 1204-1205, 1206-1207, 1208-1209, 1210-1211, 1212-1213, 1214-1215, 1216-1217, 1218-1219, 1220-1221, 1222-1223, 1224-1225, 1226-1227, 1228-1229, 1230-1231, 1232-1233, 1234-1235, 1236-1237, 1238-1239, 1240-1241, 1242-1243, 1244-1245, 1246-1247, 1248-1249, 1250-1251, 1252-1253, 1254-1255, 1256-1257, 1258-1259, 1260-1261, 1262-1263, 1264-1265, 1266-1267, 1268-1269, 1270-1271, 1272-1273, 1274-1275, 1276-1277, 1278-1279, 1280-1281, 1282-1283, 1284-1285, 1286-1287, 1288-1289, 1290-1291, 1292-1293, 1294-1295, 1296-1297, 1298-1299, 1300-1301, 1302-1303, 1304-1305, 1306-1307, 1308-1309, 1310-1311, 1312-1313, 1314-1315, 1316-1317, 1318-1319, 1320-1321, 1322-1323, 1324-1325, 1326-1327, 1328-1329, 1330-1331, 1332-1333, 1334-1335, 1336-1337, 1338-1339, 1340-1341, 1342-1343, 1344-1345, 1346-1347, 1348-1349, 1350-1351, 1352-1353, 1354-1355, 1356-1357, 1358-1359, 1360-1361, 1362-1363, 1364-1365, 1366-1367, 1368-1369, 1370-1371, 1372-1373, 1374-1375, 1376-1377, 1378-1379, 1380-1381, 1382-1383, 1384-1385, 1386-1387, 1388-1389, 1390-1391, 1392-1393, 1394-1395, 1396-1397, 1398-1399, 1400-1401, 1402-1403, 1404-1405, 1406-1407, 1408-1409, 1410-1411, 1412-1413, 1414-1415, 1416-1417, 1418-1419, 1420-1421, 1422-1423, 1424-1425, 1426-1427, 1428-1429, 1430-1431, 1432-1433, 1434-1435, 1436-1437, 1438-1439, 1440-1441, 1442-1443, 1444-1445, 1446-1447, 1448-1449, 1450-1451, 1452-1453, 1454-1455, 1456-1457, 1458-1459, 1460-1461, 1462-1463, 1464-1465, 1466-1467, 1468-1469, 1470-1471, 1472-1473, 1474-1475, 1476-1477, 1478-1479, 1480-1481, 1482-1483, 1484-1485, 1486-1487, 1488-1489, 1490-1491, 1492-1493, 1494-1495, 1496-1497, 1498-1499, 1500-1501, 1502-1503, 1504-1505, 1506-1507, 1508-1509, 1510-1511, 1512-1513, 1514-1515, 1516-1517, 1518-1519, 1520-1521, 1522-1523, 1524-1525, 1526-1527, 1528-1529, 1530-1531, 1532-1533, 1534-1535, 1536-1537, 1538-1539, 1540-1541, 1542-1543, 1544-1545, 1546-1547, 1548-1549, 1550-1551, 1552-1553, 1554-1555, 1556-1557, 1558-1559, 1560-1561, 1562-1563, 1564-1565, 1566-1567, 1568-1569, 1570-1571, 1572-1573, 1574-1575, 1576-1577, 1578-1579, 1580-1581, 1582-1583, 1584-1585, 1586-1587, 1588-1589, 1590-1591, 1592-1593, 1594-1595, 1596-1597, 1598-1599, 1600-1601, 1602-1603, 1604-1605, 1606-1607, 1608-1609, 1610-1611, 1612-1613, 1614-1615, 1616-1617, 1618-1619, 1620-1621, 1622-1623, 1624-1625, 1626-1627, 1628-1629, 1630-1631, 1632-1633, 1634-1635, 1636-1637, 1638-1639, 1640-1641, 1642-1643, 1644-1645, 1646-1647, 1648-1649, 1650-1651, 1652-1653, 1654-1655, 1656-1657, 1658-1659, 1660-1661, 1662-1663, 1664-1665, 1666-1667, 1668-1669, 1670-1671, 1672-1673, 1674-1675, 1676-1677, 1678-1679, 1680-1681, 1682-1683, 1684-1685, 1686-1687, 1688-1689, 1690-1691, 1692-1693, 1694-1695, 1696-1697, 1698-1699, 1700-1701, 1702-1703, 1704-1705, 1706-1707, 1708-1709, 1710-1711, 1712-1713, 1714-1715, 1716-1717, 1718-1719, 1720-1721, 1722-1723, 1724-1725, 1726-1727, 1728-1729, 1730-1731, 1732-1733, 1734-1735, 1736-1737, 1738-1739, 1740-1741, 1742-1743, 1744-1745, 1746-1747, 1748-1749, 1750-1751, 1752-1753, 1754-1755, 1756-1757, 1758-1759, 1760-1761, 1762-1763, 1764-1765, 1766-1767, 1768-1769, 1770-1771, 1772-1773, 1774-1775, 1776-1777, 1778-1779, 1780-1781, 1782-1783, 1784-1785, 1786-1787, 1788-1789, 1790-1791, 1792-1793, 1794-1795, 1796-1797, 1798-1799, 1800-1801, 1802-1803, 1804-1805, 1806-1807, 1808-1809, 1810-1811, 1812-1813, 1814-1815, 1816-1817, 1818-1819, 1820-1821, 1822-1823, 1824-1825, 1826-1827, 1828-1829, 1830-1831, 1832-1833, 1834-1835, 1836-1837, 1838-1839, 1840-1841, 1842-1843, 1844-1845, 1846-1847, 1848-1849, 1850-1851, 1852-1853, 1854-1855, 1856-1857, 1858-1859, 1860-1861, 1862-1863, 1864-1865, 1866-1867, 1868-1869, 1870-1871, 1872-1873, 1874-1875, 1876-1877, 1878-1879, 1880-1881, 1882-1883, 1884-1885, 1886-1887, 1888-1889, 1890-1891, 1892-1893, 1894-1895, 1896-1897, 1898-1899, 1900-1901, 1902-1903, 1904-1905, 1906-1907, 1908-1909, 1910-1911, 1912-1913, 1914-1915, 1916-1917, 1918-1919, 1920-1921, 1922-1923, 1924-1925, 1926-1927, 1928-1929, 1930-1931, 1932-1933, 1934-1935, 1936-1937, 1938-1939, 1940-1941, 1942-1943, 1944-1945, 1946-1947, 1948-1949, 1950-1951, 1952-1953, 1954-1955, 1956-1957, 1958-1959, 1960-1961, 1962-1963, 1964-1965, 1966-1967, 1968-1969, 1970-1971, 1972-1973, 1974-1975, 1976-1977, 1978-1979, 1980-1981, 1982-1983, 1984-1985, 1986-1987, 1988-1989, 1990-1991, 1992-1993, 1994-1995, 1996-1997, 1998-1999, 2000-2001, 2002-2003, 2004-2005, 2006-2007, 2008-2009, 2010-2011, 2012-2013, 2014-2015, 2016-2017, 2018-2019, 2020-2021, 2022-2023, 2024-2025, 2026-2027, 2028-2029, 2030-2031, 2032-2033, 2034-2035, 2036-2037, 2038-2039, 2040-2041, 2042-2043, 2044-2045, 2046-2047, 2048-2049, 2050-2051, 2052-2053, 2054-2055, 2056-2057, 2058-2059, 2060-2061, 2062-2063, 2064-2065, 2066-2067, 2068-2069, 2070-2071, 2072-2073, 2074-2075, 2076-2077, 2078-2079, 2080-2081, 2082-2083, 2084-2085, 2086-2087, 2088-2089, 2090-2091, 2092-2093, 2094-2095, 2096-2097, 2098-2099, 2100-2101, 2102-2103, 2104-2105, 2106-2107, 2108-2109, 2110-2111, 2112-2113, 2114-2115, 2116-2117, 2118-2119, 2120-2121, 2122-2123, 2124-2125, 2126-2127, 2128-2129, 2130-2131, 2132-2133, 2134-2135, 2136-2137, 2138-2139, 2140-2141, 2142-2143, 2144-2145, 2146-2147, 2148-2149, 2150-2151, 2152-2153, 2154-2155, 2156-2157, 2158-2159, 2160-2161, 2162-2163, 2164-2165, 2166-2167, 2168-2169, 2170-2171, 2172-2173, 2174-2175, 2176-2177, 2178-2179, 2180-2181, 2182-2183, 2184-2185, 2186-2187, 2188-2189, 2190-2191, 2192-2193, 2194-2195, 2196-2197, 2198-2199, 2200-2201, 2202-2203, 2204-2205, 2206-2207, 2208-2209, 2210-2211, 2212-2213, 2214-2215, 2216-2217, 2218-2219, 2220-2221, 2222-2223, 2224-2225, 2226-2227, 2228-2229, 2230-2231, 2232-2233, 2234-2235, 2236-2237, 2238-2239, 2240-2241, 2242-2243, 2244-2245, 2246-2247, 2248-2249, 2250-2251, 2252-2253, 2254-2255, 2256-2257, 2258-2259, 2260-2261, 2262-2263, 2264-2265, 2266-2267, 2268-2269, 2270-2271, 2272-2273, 2274-2275, 2276-2277, 2278-2279, 2280-2281, 2282-2283, 2284-2285, 2286-2287, 2288-2289, 2290-2291, 2292-2293, 2294-2295, 2296-2297, 2298-2299, 2300-2301, 2302-2303, 2304-2305, 2306-2307, 2308-2309, 2310-2311, 2312-2313, 2314-2315, 2316-2317, 2318-2319, 2320-2321, 2322-2323, 2324-2325, 2326-2327, 2328-2329, 2330-2331, 2332-2333, 2334-2335, 2336-2337, 2338-2339, 2340-2341, 2342-2343, 2344-2345, 2346-2347, 2348-2349, 2350-2351, 2352-2353, 2354-2355, 2356-2357, 2358-2359, 2360-2361, 2362-2363, 2364-2365, 2366-2367, 2368-2369, 2370-2371, 2372-2373, 2374-2375, 2376-2377, 2378-2379, 2380-2381, 2382-2383, 2384-2385, 2386-2387, 2388-2389, 2390-2391, 2392-2393, 2394-2395, 2396-2397, 2398-2399, 2400-2401, 2402-2403, 2404-2405, 2406-2407, 2408-2409, 2410-2411, 2412-2413, 2414-2415, 2416-2417, 2418-2419, 2420-2421, 2422-2423, 2424-2425, 2426-2427, 2428-2429, 2430-2431, 2432-2433, 2434-2435, 2436-2437, 2438-2439, 2440-2441, 2442-2443, 2444-2445, 2446-2447, 2448-2449, 2450-2451, 2452-2453, 2454-2455, 2456-2457, 2458-2459, 2460-2461, 2462-2463, 2464-2465, 2466-2467, 2468-2469, 2470-2471, 2472-2473, 2474-2475, 2476-2477, 2478-2479, 2480-2481, 2482-2483, 2484-2485, 2486-2487, 2488-2489, 2490-2491, 2492-2493, 2494-2495, 2496-2497, 2498-2499, 2500-2501, 2502-2503, 2504-2505, 2506-2507, 2508-2509, 2510-2511, 2512-2513, 2514-2515, 2516-2517, 2518-2519, 2520-2521, 2522-2523, 2524-2525, 2526-2527, 2528-2529, 2530-2531, 2532-2533, 2534-2535, 2536-2537, 2538-2539, 2540-2541, 2542-2543, 254

